

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA

E.A.P. DE MEDICINA VETERINARIA

Evaluación de tres protocolos de inmovilización química reversible empleando ketamina, xilacina y midazolam en primates del género *Saguinus* spp mantenidos en cautiverio

TESIS

Para optar el Título Profesional de Médico Veterinario

AUTOR

Diana Maythé Cornejo Cornejo

Lima – Perú

2015

DEDICATORIA

A Dios, por la vida que me ha brindado y la posibilidad de darme de realizar el presente trabajo.

A mi madre Lourdes, por la motivación diaria que me brinda, su comprensión y apoyo.

A mis hermanos Omar y Francis, por su apoyo y buenos deseos.

A mis amigos de la vida, por estar en las buenas y más aún en las malas.

A mi querido Brown, mi pequeño de cuatro patas.

AGRADECIMIENTOS

Un agradecimiento especial al Centro de Reproducción y Conservación de primates no Humanos (CRCP), por permitirme llevar a cabo el presente estudio. A los doctores Miryam Quevedo, Jesús Lescano y Hugo Gálvez, por su apoyo, paciencia, revisiones y consejos. A cada uno de los miembros del grupo estudiantil CIVEFAS, que me brindaron un gran apoyo en la realización del presente estudio. Y a los miembros del jurado, doctores Pedro Angulo, Diego Díaz y Boris Lira, por las recomendaciones y revisiones.

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	ii
ABSTRACT	iii
LISTA DE CUADROS	iv
LISTA DE FIGURAS	vi
I. INTRODUCCIÓN	1
II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	4
2.1. GENERALIDADES DE LOS PRIMATES	4
2.2. CARACTERÍSTICAS DEL GÉNERO <i>Saguinusspp.</i>	5
2.2.1. Clasificación y taxonomía	5
2.2.2. Descripción de <i>Saguinusspp.</i>	6
2.2.3. Distribución y hábitat	7
2.2.4. Hábitos alimenticios	7
2.2.5. Estado de conservación actual de <i>Saguinusspp.</i>	8
2.3. MANEJO DE PRIMATES	8
2.4. MÉTODOS DE INMOVILIZACIÓN	9
2.4.1. Contención física	9
2.4.2. Inmovilización química	10
2.5. MONITORIZACIÓN ANESTÉSICA	11
2.5.1. Monitorización del Sistema Nervioso Central (SNC)	12
a. Profundidad anestésica	12
a.1. Relajación muscular	13
a.2. Actividad refleja	14
a.3. Posición del globo ocular	14
a.4. Movimientos espontáneos	15
2.5.2. Monitorización de parámetros fisiológicos	15
a. Frecuencia cardíaca	16
b. Presión arterial sanguínea	16
c. Frecuencia respiratoria	17
d. Saturación de oxígeno	18
e. Evaluación de temperatura	18
2.5.3. Período de inducción	19
2.5.4. Período de inmovilización	20
2.5.5. Período de recuperación	20
2.6. FARMACOLOGÍA APLICADA	21
2.6.1. ANESTÉSICOS DISOCIATIVOS	21

a. Clorhidrato de ketamina.....	21
a.1. Características físico-químicas.....	21
a.2. Mecanismo de acción.....	22
a.3. Farmacocinética.....	22
a.4. Efectos sobre el sistema nervioso central (SNC).....	23
a.5. Efectos cardiovasculares.....	24
a.6. Efectos respiratorios.....	25
a.7. Analgesia.....	25
a.8. Efectos musculo-esqueléticos.....	26
a.9. Efectos adversos.....	26
2.6.2. AGONISTAS α -2 ADRENÉRGICOS.....	26
a. Clorhidrato de xilacina.....	26
a.1. Características físico-químicas.....	27
a.2. Mecanismo de acción.....	27
a.3. Farmacocinética.....	28
a.4. Efectos sobre el SNC.....	28
a.5. Efectos cardiovasculares.....	29
a.6. Efectos respiratorios.....	30
a.7. Analgesia.....	30
a.8. Efectos musculo-esqueléticos.....	31
a.9. Efectos sobre la temperatura corporal.....	31
a.10. Otros efectos.....	31
2.6.3. BENZODIACEPINAS.....	32
a. Maleato de midazolam.....	32
a.1. Características físico-químicas.....	32
a.2. Farmacocinética.....	33
a.3. Mecanismo de acción.....	33
a.4. Efectos en SNC.....	34
a.5. Efectos cardiovasculares.....	34
a.6. Efectos respiratorios.....	35
a.7. Efectos musculo-esqueléticos.....	35
2.6.4. ANTAGONISTAS α -2 ADRENÉRGICOS.....	35
a. Yohimbina.....	36
2.6.5. ANTAGONISTAS BENZODIACEPINICOS.....	36
a. Flumazenil.....	36
2.7. Estudios en primates no humanos.....	37
III. MATERIALES Y MÉTODOS.....	41

3.1. Lugar de estudio.....	41
3.2. Materiales de trabajo.....	41
3.3. Metodología de trabajo.....	42
3.3.1. Contención física de <i>Saguinus</i> spp.....	42
3.3.2. Protocolos anestésicos.....	44
3.3.3. Programa de trabajo.....	44
3.3.4. Inmovilización química de <i>Saguinus</i> spp.....	45
3.3.5. Monitorización de parámetros fisiológicos en <i>Saguinus</i> spp.....	46
3.3.6. Evaluación de calidad anestésica.....	47
3.3.7. Evaluación de profundidad anestésica.....	48
3.3.8. Consideraciones éticas.....	50
3.3.9. Análisis de datos.....	50
IV. RESULTADOS.....	51
4.1. Tiempo de inducción y recuperación.....	51
4.2. Calidad de inducción, inmovilización y recuperación.....	51
4.3. Profundidad anestésica.....	52
4.4. Frecuencia cardíaca (FC).....	53
4.5. Frecuencia respiratoria (FR).....	54
4.6. Temperatura corporal (T).....	55
4.7. Saturación de oxígeno (SpO ₂).....	56
4.8. Presión sistólica (PS).....	57
4.9. Presión diastólica (PD).....	58
4.10. Presión media (PM).....	59
V. DISCUSIÓN.....	60
VI. CONCLUSIONES.....	73
VII. LITERATURA CITADA.....	74

RESUMEN

Los primates no humanos, son mantenidos comúnmente en cautiverio. La inmovilización química es una técnica que permite manipular de forma segura a estos animales durante la ejecución de exámenes físicos de rutina, pruebas de diagnóstico y tratamiento de enfermedades. La información sobre inmovilización química en *Saguinus* spp. es escasa. El presente estudio tuvo como objetivo evaluar tres protocolos de inmovilización química reversible: ketamina 15mg/kg + xilacina 2mg/kg (antagonista yohimbina a 0.12 mg/kg) (KX), ketamina 10mg/kg + midazolam 2mg/kg (antagonista flumazenil a 0.005 mg/kg) (KM) y ketamina 10mg/kg + xilacina 1mg/kg + midazolam 1mg/kg (antagonistas yohimbina a 0.12 mg/kg y flumazenil a 0.005 mg/kg) (KXM). Se inmovilizaron 9 individuos de *Saguinus* spp. pertenecientes al Centro de Reproducción y Conservación de Primates No Humanos (Iquitos, Perú), con un intervalo de 8 días entre protocolos. Se evaluaron los parámetros fisiológicos: frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial no invasiva sistólica, diastólica y media, temperatura corporal y saturación de oxígeno. Asimismo, se evaluó la calidad de inducción, inmovilización y recuperación. La profundidad anestésica alcanzada se evaluó cualitativamente, en base a la tensión muscular, movimientos espontáneos, manipulación de miembros, reflejo podal y palpebral. Todos los protocolos permitieron una rápida y buena calidad de inducción e inmovilización; sin embargo, el tiempo de recuperación fue moderadamente prolongado para los protocolos KM y KXM ($p < 0.05$). No se encontró asociación significativa entre protocolos ($p > 0.05$) para la profundidad anestésica. Las presiones arteriales y la saturación de oxígeno se mantuvieron dentro de los rangos fisiológicos normales en todos los protocolos. Sin embargo, la frecuencia cardíaca fue significativamente menor en el protocolo KX ($p < 0.05$) y se observó taquipnea en los protocolos KX y KXM. La temperatura tendió a disminuir constantemente, siendo necesario brindar soporte térmico durante el período de inmovilización y recuperación.

PALABRAS CLAVE: anestesia, reversión, primates, parámetros fisiológicos, *Saguinus* spp.

ABSTRACT

Nonhuman primates, are commonly kept in captivity. Chemical immobilization is a technique to safely handle these animals during the performance of routine physical examinations, diagnostic tests and treatment of diseases. Information of chemical immobilization in *Saguinus* spp. is scarce. This study aimed to evaluate three protocols reversible chemical immobilization: ketamine 15 mg/kg + xylazine 2 mg/kg (reversed with yohimbine 0.12 mg/kg)(KX), ketamine 10 mg/kg + midazolam 2 mg/kg (reversed with flumazenil 0.005 mg/kg) (KM) and ketamine 10 mg/kg + xylazine 1 mg/kg + midazolam 1 mg/kg (reversed with yohimbine 0.12 mg/kg and flumazenil 0.005 mg/kg) (KXM). Nine *Saguinus* spp. individuals were immobilized belonging to the Center for Reproduction and Conservation Nonhuman Primates (Iquitos, Peru), with an interval of eight days between protocols. The physiological parameters were evaluated: heart rate, respiratory rate, systolic, diastolic and media non-invasive blood pressure, body temperature and oxygen saturation average. Induction, immobilization and recovery quality was evaluated. Anesthetic depth reached was evaluated qualitatively, based on muscle tension, spontaneous movements, manipulation of members, observed palpebral and footreflex. All protocols allow fast and good induction and immobilization quality; however, the recovery time was moderately prolonged for KM and KXM ($p < 0.05$) protocols. No significant association between protocols ($p > 0.05$) was found in anesthetic depth. Blood pressures and oxygen saturation remained within normal physiological ranges in all protocols. However, heart rate was significantly lower in the KX protocol ($p < 0.05$) and tachypnea was observed in the KX and KXM protocols. The temperature constantly tended to decrease, being necessary to provide thermal support during the period of immobilization and recovery.

KEY WORDS: anesthesia, reversal, primates, physiological parameters, *Saguinus* spp.

LISTA DE CUADROS

Cuadro 1:	Datos de los individuos participantes en la evaluación de tres protocolos de inmovilización química reversible.....	42
Cuadro 2:	Protocolos de inmovilización química reversible.....	44
Cuadro 3:	Sistema de puntuación para evaluar la calidad de inducción, inmovilización y recuperación	47
Cuadro 4:	Sistema de puntuación para la evaluación de la profundidad anestésica durante el periodo de inmovilización.....	49
Cuadro 5:	Tiempo (minutos) de inducción y recuperación en <i>Saguinus</i> spp. inmovilizados con tres protocolos de inmovilización química (media \pm desviación estándar).....	51
Cuadro 6:	Frecuencia de las calidades de inducción, inmovilización y recuperación con tres protocolos de inmovilización química en <i>Saguinus</i> spp.....	52
Cuadro 7:	Frecuencia de movimientos espontáneos, reflejo podal, reflejo palpebral, tono muscular y manipulación de miembros con tres protocolos de inmovilización química en <i>Saguinus</i> spp.....	52
Cuadro 8:	Frecuencia cardíaca (media \pm desviación estándar) en <i>Saguinus</i> spp., en los diferentes tiempos de medición empleando tres protocolos de inmovilización química.....	53
Cuadro 9:	Frecuencia respiratoria (media \pm desviación estándar) en <i>Saguinus</i> spp., en los diferentes tiempos de medición empleando tres protocolos de inmovilización química.....	54
Cuadro 10:	Temperatura corporal (media \pm desviación estándar) en <i>Saguinus</i> spp., en los diferentes tiempos de medición empleando tres protocolos de inmovilización química.....	55
Cuadro 11:	Saturación de oxígeno (media \pm desviación estándar) en <i>Saguinus</i> spp., en los diferentes tiempos de medición empleando tres protocolos de inmovilización química.....	56
Cuadro 12:	Saturación de oxígeno (media \pm desviación estándar) en <i>Saguinus</i> spp., en los diferentes tiempos de medición empleando tres protocolos de inmovilización química.....	57
Cuadro 13:	Presión diastólica (media \pm desviación estándar) en <i>Saguinus</i> spp., en los diferentes tiempos de medición empleando tres protocolos de inmovilización química.....	58

Cuadro 14:	Presión media (media \pm desviación estándar) en <i>Saguinus</i> spp., en los diferentes tiempos de medición empleando tres protocolos de inmovilización química.....	59
-------------------	---	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Individuo de <i>Saguinus fuscicollis</i>	6
Figura 2: Área de distribución de <i>Saguinus</i> spp.....	7
Figura 3: Estructura química de ketamina.....	22
Figura 4: Estructura química de xilacina.....	27
Figura 5: Estructura química de midazolam.....	32
Figura 6: Administración de fármacos en el músculo semimembranoso.....	43
Figura 7: Caja de madera para observación de <i>Saguinus</i> spp.....	44
Figura 8: Monitor multiparamétrico veterinario VSV 2000.....	46
Figura 9: Individuo <i>Saguinus</i> spp. durante el periodo de inmovilización.....	47
Figura 10: Evaluación de reflejo palpebral.....	48
Figura 11: Evaluación de manipulación de miembros.....	49

I.INTRODUCCIÓN

Los primates no humanos, son uno de los grupos de mamíferos silvestres que son mantenidos frecuentemente en cautiverio, ya sea en zoológicos, centros de investigación o centros de rescate (Fortman *et al.*, 2002); siendo necesaria la manipulación segura de los individuos a fin de realizar actividades rutinarias como: identificación, biometría, controles sanitarios, diagnóstico y tratamiento de enfermedades, entre otros (Christman, 2010; Espinoza, 2012; Miller y Fowler, 2015). Sin embargo, los primates no están adaptados al contacto y a la manipulación por humanos; es por ello que pueden ser agresivos y capaces de morder, existiendo siempre el riesgo de generar lesiones traumáticas y/o transmitir enfermedades de potencial zoonótico (Herpesvirus, Rabia) (Fish *et al.*, 2008; Miller y Fowler, 2015) a las personas que los manipulan. Es por ello que uno de los objetivos en la manipulación de primates es la prevención de los posibles daños que puedan ocasionar al personal involucrado (West *et al.*, 2007).

Si bien existen técnicas de contención física para la manipulación de primates, las cuales son seguras, tanto para los animales como para el personal de trabajo, éstas resultan muy estresantes para los animales y el tiempo de restricción debe ser mínimo (West *et al.*, 2007; Espinoza, 2012; Miranda, 2012). La inmovilización química hace referencia a la restricción del movimiento mediante la administración de drogas (anestésicos, tranquilizantes, entre otros), permitiendo realizar procedimientos de mayor duración, por tanto, ésta resulta ser muchas veces más eficaz, y a menudo más rápida y fácil de aplicar que los métodos de contención física (Fahlman, 2005; Christman, 2010).

Para seleccionar un protocolo de inmovilización química y/o anestesia para primates, se debe tener en consideración la gran diversidad del Orden Primates, ya que para varias especies hay poca o ninguna información y la extrapolación entre especies, ya sea por los fármacos o las dosis a emplearse, puede resultar en complicaciones inesperadas (West *et al.*, 2007; Fahlman, 2008; Fish *et al.*, 2008). Asimismo, se debe tener en cuenta, que una rápida recuperación y sin efectos adversos, son puntos de suma importancia durante el procedimiento, ya que permite que el animal se reincorpore rápidamente (Cracknell, 2006; Fahlman, 2008). Es así, que el anestésico ideal debería ser seguro, reversible y con efectos secundarios mínimos (Adams, 2001; Sumano y Ocampo, 2006). Sin embargo, no existe una única droga que cumpla con todos estos requisitos, por lo que se hace necesaria la combinación de diversas drogas para el diseño de protocolos de acuerdo a cada individuo (West *et al.*, 2007).

Entre las drogas más frecuentemente empleadas en la inmovilización química de primates se encuentran las ciclohexaminas (ketamina, tiletamina), las benzodiacepinas (diazepam, midazolam, zolazepam) y los agonistas de los receptores adrenérgicos alfa 2 (xilacina, medetomidina) (Carpenter, 2005; West *et al.*, 2007; Fish *et al.*, 2008). El clorhidrato de ketamina es comúnmente empleado como único agente anestésico en primates; sin embargo, presenta varias desventajas (Lee *et al.* 2010), que pueden ser atenuadas al asociarla a un agonista alfa 2 adrenérgico y/o a una benzodiacepina (Selmi *et al.*, 2004; Dugdale, 2010).

El género *Saguinus* está conformado por primates neotropicales, entre los cuales se encuentran especies clasificadas como: Precaución Menor (LC), tales como *S. imperator*, *S. labiatus*, entre otros; Vulnerable (VU), como *S. niger*; Peligro de extinción (EN), como *S. leucopus* y en Peligro crítico de extinción (CR), como *S. oedipus* (Bairrão, 2010; IUCN, 2014). Por otro lado, se encuentran en el Apéndice II de las especies CITES (2014). Asimismo, son especies biomédicamente importantes, ya que han sido empleadas para investigaciones sobre hepatitis A y cáncer de colon (Fortman *et al.*, 2001). Sin embargo, la información que se tiene sobre los protocolos de inmovilización empleados y los efectos fisiológicos y anestésicos producidos son escasos (Vogel *et al.*, 2001).

Existen estudios realizados en varias especies de primates neotropicales tales como *Callithrix* sp. (Bakker *et al.*, 2013), *Cebus* sp. (Vinueza, 2012), *Alouatta* sp. (Agoramoorthy y Rudran, 1994), entre otros. Sin embargo, en estos estudios se emplean asociaciones de fármacos que son de poca accesibilidad en Perú, tales como medetomidina o dexmedetomidina y que resultan en un elevado costo, siendo necesarias las investigaciones en las que se empleen fármacos de buena disponibilidad y que puedan ser aplicables a nuestro medio (Lescano *et al.*, 2014).

Asimismo, en las investigaciones realizadas se emplea usualmente una asociación de anestésicos disociativos a un agonista alfa 2 adrenérgico o a una benzodiacepina (Fish *et al.*, 2008), mas no se menciona el uso conjunto de estos tres tipos de fármacos, que de acuerdo a sus acciones farmacológicas, podría ser empleado en primates, ya que se ejercería un efecto de sinergia entre ellos (Bol *et al.*, 2000; Alfonso, 2014; Lescano *et al.*, 2014).

Finalmente, probablemente no hay métodos de captura o combinaciones de fármacos completamente seguros para animales silvestres, pero si sus efectos fisiológicos fueran cuantificados, documentados y publicados, entonces la seguridad en el manejo de los animales podría mejorar mediante la prevención o el tratamiento de los posibles cambios fisiológicos (Fahlman *et al.*, 2011; Miller y Fowler, 2015).

Por lo tanto, el propósito del presente estudio fue evaluar y comparar los efectos cardiorespiratorios y anestésicos de tres protocolos de inmovilización química en primates del género *Saguinus* spp. mantenidos en cautiverio.

II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1. GENERALIDADES DE LOS PRIMATES

Los primates son uno de los grupos de mamíferos más diverso que existe, pudiendo ser encontrados en todos los continentes, excepto Oceanía (Goodall y Mittermeier, 1996). El tamaño de éstos varía desde los 100 g como los monos leoncitos (*Cebuella pygmaea*), los cuales son neotropicales; hasta primates de 275 kg, como los gorilas (*Gorila gorila*), distribuidos en África (Bicca-Marques *et al.*, 2006; Fowler, 2008; Mittermeier *et al.*, 2013).

Los primates no humanos se dividen en tres subordenes: *Prosimii*, *Tarsoidea* y *Anthropoidea*, estos últimos son los primates verdaderos e incluye dos infraordenes los Platyrrinos o primates del Nuevo Mundo y los Catarrinos o primates del Viejo Mundo (Fortman *et al.*, 2002). El grupo Platyrrhini, se caracteriza por la presencia de la nariz achatada, ventanas nasales separadas por un tabique formado por un cartílago amplio y presentan la cavidad de la mejilla en forma de bolsa y no tienen callosidades isquiáticas (Aquino y Encarnación, 1994).

En el mundo existen alrededor de 634 especies de primates (Mittermeier, 2013; IUCN, 2014). De éstos, el Perú cuenta con alrededor de 39 especies (Pacheco y Cornejo, 2011). Asimismo, éstos representan el 7.5% del total de especies de mamíferos reportadas, lo que hace al Perú uno de los países con mayor diversidad en el mundo, ocupando el sexto lugar después de Brasil, Madagascar, Indonesia, República Democrática del Congo y Colombia (Pacheco *et al.* 2009; Shanee *et al.*, 2013). Hay que mencionar que Perú también posee especies endémicas como *Aotus miconax*, *Callicebus oenanthe*, *Saguinus f. leucogenys* y *Oreonax flavicauda* (Mittermeier, 2013). Sin embargo, para conocer la diversidad real de primates en el Perú aún faltan realizar muchos estudios (Pacheco y Cornejo, 2011).

2.2. CARACTERÍSTICAS DEL GÉNERO *Saguinus* spp.

Los tamarinos, pertenecientes a la Subfamilia Callithrichinae, son pequeños primates del Nuevo Mundo; éstos representan alrededor de 30% de los primates neotropicales, siendo el grupo más diverso de primates (Bairrão, 2010; Mataushek, 2010).

2.2.1. Clasificación y taxonomía

En la actualidad se han descrito 15 especies de *Saguinus* con alrededor 35 subespecies (Bicca-Marques *et al.*, 2006; IUCN, 2014) que son reconocidas en base a estudios de ubicación geográfica, estudios genómicos, entre otros. La clasificación taxonómica está basada en estudios realizados por Hershkovitz (1977), cuyos resultados y los estudios más recientes, se están realizando en base a la comparación de características morfológicas tales como coloración del pelaje, análisis morfométricos del cráneo o de la dentición (Mataushek *et al.*, 2011). Sin embargo, el estatus taxonómico de este grupo de primates, es aún controversial y hace falta realizar más estudios para determinar la diversidad y la relación filogenética dentro de este género (Mataushek *et al.*, 2011; Mittermeier, 2013).

En total se han identificado tres subespecies en el grupo de *S. nigricollis*, 14 subespecies en *S. fuscicollis*, tres subespecies en *S. mystax*; *S. labiatus* y *S. imperator* tienen dos subespecies cada uno (Mittermeier, 2013). Sin embargo, aún faltan realizar estudios, ya que algunas subespecies son consideradas especies y viceversa por algunos autores (Mataushek, 2010; Pacheco y Cornejo, 2011). De estas subespecies, en el Perú se han identificado siete subespecies para *Saguinus fuscicollis* (*S. f. fuscicollis*, *S. f. leucogenys*, *S. f. illigeri*, *S. f. lagonotus*, *S. f. nigrifrons*, y *S. f. weddelli*), tres para *S. nigricollis*, dos para *S. imperator* y una para *S. labiatus* y *S. mystax*. Asimismo, *S. tripartitus* es considerado otra especie en el Perú (Mena *et al.*, 2007; Pacheco y Cornejo, 2011).

Actualmente el género *Saguinus* spp. se encuentra clasificado taxonómicamente como se muestra a continuación (Mataushek, 2010)

Reino: Animalia

Phylum: Chordata

Suborden: Vertebrata

Clase: Mammalia

Orden: Primates

Suborden: Anthroidea

Familia: Cebidae

Subfamilia: Callithrichinae

Género: *Saguinus*

2.2.2. Descripción de *Saguinus* spp.

Los *Saguinus* o titís son primates arbóreos, de hábitos diurnos y gregarios; es decir, viven en grupos de entre 4 a 20 individuos, formado en su mayoría por machos y una hembra reproductora que pare generalmente dos crías (West *et al.*, 2007; Mataushek, 2010; Pacheco y Cornejo, 2011). Asimismo, existe simpatría entre las subespecies e incluso con primates de otros géneros (Pacheco y Cornejo, 2011).

Algunos autores separan a los titís en dos grupos: los de pequeño tamaño y los grandes. Dentro de los pequeños se encuentran *S. fuscicollis* (que es el más pequeño de su género), *S. tripartitus*, *S. nigricollis* y *S. imperator*; mientras que *S. mystax* y *S. labiatus* pertenecen al grupo de los de gran tamaño (Aquino y Encarnación, 1994; Pacheco y Cornejo, 2011).

En general la longitud corporal varía entre 175-310 mm, el largo de la cola es 250-440 mm y pueden pesar entre 225 y 600 gramos (Mataushek, 2010). La mayoría presenta un pelaje principalmente negruzco con variaciones en la coloración del manto, por ejemplo *S. fuscicollis* (Fig. 1) presenta una característica denominada “silla de montar” que le permite ser diferenciado de *S. mystax* y de *S. nigricollis* (Aquino y Encarnación, 1994). Asimismo, la presencia o ausencia y la distribución de pelos blanquecinos en el hocico, son una característica para diferenciarlos. Todos tienen una cola no prensil (Mataushek, 2010).



Figura 1: Individuo de *Saguinus fuscicollis* sps. (Goodall y Mittermeier, 1996)

2.2.3. Distribución y hábitat

Se distribuyen por todo el noroeste de la Amazonía, principalmente en las regiones de Loreto, Ucayali y Madre de Dios (Mittermeier, 2013). Sin embargo, *S. fuscicollis* es el que mayor distribución tiene encontrándose también en los departamentos de San Martín, Huánuco, Pasco, Junín, Cusco y Puno (Mataushek, 2010; Pacheco y Cornejo, 2011) (Fig. 2). Los titís habitan los bosques tropicales primarios y secundarios de la selva baja, prefiriendo las áreas ribereñas que se distribuyen a lo largo de las principales afluentes del río Amazonas (Mataushek *et al.*, 2011). También pueden ser encontrados en bosques inundables, aunque son pocas las especies que prefieren estos lugares (Aquino y Encarnación, 1994).

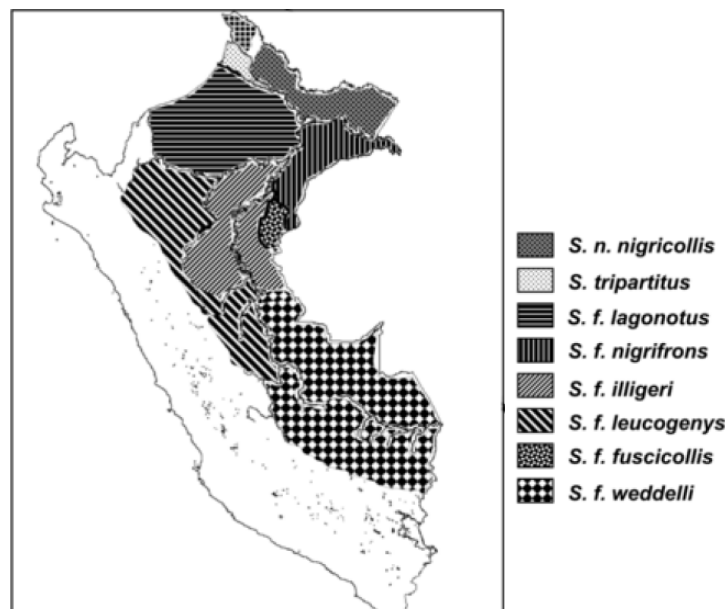


Figura 2: Área de distribución de *Saguinus* spp. (Mataushek, 2010)

2.2.4. Hábitos alimenticios

En general los *Saguinus* spp. se alimentan de frutos, insectos, néctares y exudados vegetales (Aquino y Encarnación, 1994). Su dieta está compuesta entre 35% y 45% de frutos, menos del 10% de legumbres y exudados, 5% de néctar y más del 40% está compuesta de insectos (Garber, 1993). Asimismo, *S. fuscicollis* y *S. mystax*, también prefieren pequeños vertebrados como sapos y lagartijas (Mena *et al.*, 2007; Pacheco y Cornejo, 2011).

Por otro lado, el consumo de las diferentes especies vegetales varía de acuerdo a su área de distribución. Por ejemplo, en un estudio realizado por Heymann (2000) en el río Curaray determinó que, *Saguinus tripartitus* se alimenta de *Protium* sp., *Inga* sp., *Brosium* sp. y *Leonila*

glycicarpa; mientras que Kostrub reportó el consumo de *Sterculia* sp y *Matisia* spp. para la misma especie (Pacheco y Cornejo, 2011)

2.2.5 Estado de conservación actual de *Saguinus* spp.

La mayoría de especies de primates del género *Saguinus* se encuentran en el Apéndice II de las especies CITES (Convención sobre el comercio Internacional de Especies Amenazadas de Fauna y Flora Silvestres); es decir, son aquellas especies que sin estar actualmente en peligro de extinción, podrían llegar a esa situación si es que no se toman medidas reglamentarias estrictas a fin de evitar su utilización a un nivel incompatible con su supervivencia. La mayoría de especies se encuentran consideradas como Precaución Menor (LC) o casi amenazadas (NT) según la IUCN (2014). Sin embargo, en la actualidad sus hábitats están siendo deforestados por actividades antropogénicas, por lo que el estatus actual de cada subespecie no es totalmente conocido (Pacheco y Cornejo, 2011).

Los *Saguinus* no son comúnmente cazados para su consumo; sin embargo, son ampliamente cazados para su tráfico como mascota por su pequeño tamaño (Fortman *et al.*, 2002; Pacheco y Cornejo, 2011).

2.3. MANEJO DE PRIMATES

Los primates no humanos son animales silvestres muy sensibles al estrés, siendo capaces de infligir daño a través de mordeduras o arañazos a las personas que los manipulan. En consecuencia, pueden transmitir enfermedades zoonóticas como Herpes B, Tuberculosis y Rabia, que pueden ser fatales en humanos (Miller y Fowler, 2015). Es así que uno de los objetivos en el manejo de primates es la seguridad del personal, para prevenir alguna lesión traumática o la transmisión de enfermedades zoonóticas (West *et al.*, 2007; Unwin *et al.*, 2014). Sin embargo, en animales silvestres se pueden encontrar muchos obstáculos para la captura e inmovilización, tales como elevadas tasas de mortalidad, exposición a posibles daños en los manipuladores, entre otros. Es por ello que la decisión de inmovilizar a un animal es un dilema común en medicina zoológica que debe ser evaluado detalladamente (Tranquili *et al.*, 2007; West *et al.*, 2007).

Existen muchos centros que mantienen primates en cautiverio (zoológicos, centros de rescate, centro de investigación, etc), en donde es necesario realizar procedimientos rutinarios que requieran manipular a los animales, tales como controles sanitarios, identificación, diagnóstico y tratamiento de enfermedades, y exámenes complementarios (toma de placas radiográficas o

evaluaciones de ultrasonido). Asimismo, a veces se requiere capturar animales de vida libre para realizar diferentes estudios, colocación de radiocollares o realizar traslocaciones. Sin embargo, los primates, al ser animales silvestres, no están adaptados a la manipulación y pueden resultar agresivos, por lo que el empleo de métodos adecuados de inmovilización son una herramienta esencial en su manejo (Fahlman, 2005; Porter, 2005; Winterborn *et al.* 2008; Miranda, 2012).

2.4. MÉTODOS DE INMOVILIZACIÓN

Existen diferentes métodos apropiados de captura y restricción de primates mantenidos en cautiverio (Littlefield, 2009). El empleo de uno o la combinación de diferentes métodos depende del objetivo que se tenga, experiencia del equipo, disposición de materiales y fármacos (Winterborn *et al.* 2008). En primates se puede hacer uso de contención física y química, las cuales son detallados a continuación:

2.4.1. Contención física

El término contención física hace referencia a la utilización de sólo fuerza física para restringir el movimiento a un animal. Existen diferentes técnicas de restricción física que pueden ser empleadas y que son seguras tanto para los manipuladores como para los animales. Este puede ser hecho sólo mediante contención manual o haciendo uso de materiales como guantes, redes o mallas; o mediante contención mecánica, empleando equipos tales como jaulas de compresión y otros dispositivos (Bairrão, 2010; Christman, 2010; Unwin *et al.*, 2014).

Los animales pequeños (con peso corporal menor a 5 kg) pueden ser contenidos físicamente, ya que su manipulación puede resultar sencilla. Sin embargo, se debe tener en consideración que la mayoría de estas especies son ágiles, rápidas y capaces de morder cuando se sienten amenazadas (West *et al.*, 2007; Christman, 2010; Unwin *et al.*, 2014). Asimismo, son animales altamente sensibles al estrés (Bakker *et al.*, 2013; Miller y Fowler, 2015)

Una de las mayores desventajas que tiene la contención física, es que es extremadamente estresante para los animales y sólo puede ser usada para procedimientos de muy corta duración (procedimientos menores a 2 minutos) (Unwin *et al.*, 2014). Diversos estudios han demostrado un aumento en los niveles de cortisol y un desbalance en otras hormonas, cambios en los parámetros fisiológicos, inmunosupresión, entre otros en primates sometidos a restricción física mediante diversos métodos (Reinhardt *et al.*, 1995; Miranda, 2012). Es por ello que la inmovilización química resulta ser más eficaz, relativamente fácil de aplicar y muchas veces más rápida y eficiente que los métodos de contención física (Christman, 2010; Miller y Fowler, 2015).

Por otro lado, no se debe aislar la contención física de la química, ya que en muchos casos la contención física es requerida previa a la química para la administración de las drogas usadas para dicho fin. Es por ello que la inmovilización química se complementa con la restricción física (West *et al.*, 2007; Miller y Fowler, 2015). Así por ejemplo, en animales de vida libre, se hace necesaria la captura mediante el uso de redes o trampas, ya que limita el movimiento durante el tiempo de inducción para la inmovilización química; sin embargo este período debe ser corto para evitar las complicaciones asociadas al estrés (Tranquili *et al.*, 2007; West *et al.*, 2007).

2.4.2. Inmovilización química

La inmovilización química hace referencia a la restricción del movimiento mediante la administración de drogas (anestésicos, tranquilizantes, sedantes), pudiendo variar de una leve sedación hasta un estado de inconsciencia, dependiendo de la(s) droga(s) y las dosis empleadas (Fahlman, 2005, Tranquili *et al.*, 2007; Miranda, 2012). Una de las mayores ventajas de realizar inmovilización química, es que se disminuyen los niveles de estrés en los animales, se reduce el riesgo de lesiones, tanto en los manipuladores como en los animales y el riesgo de mortalidad (Fahlman, 2008; Littlefield, 2009).

Por otro lado, en la actualidad existe una amplia variedad de drogas que pueden ser empleadas para la inmovilización de primates y la elección de una droga o combinaciones de éstas depende de múltiples factores, tanto del individuo ya sea por la especie, edad y estado de salud; así como el objetivo del procedimiento, familiarización con las drogas a emplearse y las condiciones medioambientales donde se realizará el procedimiento (temperatura ambiental) (Porter, 2005; Tranquili *et al.*, 2007).

Cabe resaltar que para varias especies de primates, principalmente neotropicales, existe poca información sobre su fisiología, los protocolos anestésicos empleados y los efectos que éstos tienen sobre los parámetros fisiológicos normales (Miranda *et al.*, 2011). Asimismo, la extrapolación entre especies puede resultar en complicaciones inesperadas. Por ejemplo, se sabe que los opioides, como la etorfina, comúnmente utilizada para la inmovilización de ungulados, pueden producir depresión respiratoria grave en primates, y que la dosis anestésica de Alfaxolona-alfadoxona en *Macaca mulatta* es letal en *Saimiri sciureus* (Fahlman, 2008; Fish *et al.*, 2008; Miranda, 2012). Además, un primate en malas condiciones de salud o un individuo geriátrico requiere de menores dosis que animales jóvenes y saludables (West *et al.*, 2007). Así, se puede concluir que para cada especie la respuesta a las diferentes drogas y dosis puede variar, por lo que se hace necesario evaluar el uso de diferentes fármacos y las dosis en cada especie (Tranquili *et al.*, 2007; Fahlman, 2008).

En la actualidad un procedimiento exitoso de inmovilización implica diversos puntos, tales como un período de inducción corto (para limitar el riesgo de traumatismo, hipertermia o excitación), estabilidad fisiológica, disminución de los efectos secundarios, reversión y corto tiempo de recuperación (Tranquili *et al.*, 2007; Fahlman, 2008; Miranda, 2012). Sin embargo, no existe una sola droga que posea todas las cualidades, siendo necesario el empleo de dos o más agentes, sean éstos anestésicos, tranquilizantes o sedantes (Tranquili *et al.* 2007). Por otro lado, el empleo de drogas reversoras o antagonistas, permiten contrarrestar las reacciones adversas que puedan presentarse en casos de emergencia, así como para disminuir el tiempo de recuperación (Tranquili *et al.*, 2007; Miranda, 2012).

Mencionado todo lo anterior podemos concluir que si bien no existen métodos de captura y combinación de fármacos completamente seguros para primates, y en general para animales silvestres, los estudios que se realizan deben ser documentados y publicados, ya que permiten tener un mayor conocimiento de los resultados obtenidos, permitiendo así su evaluación, aplicación y mejora. A fin de prevenir o tratar alteraciones fisiológicas potenciales que pudiesen presentarse (Fahlman, 2005; Miranda, 2012).

2.5. MONITORIZACIÓN ANESTÉSICA

La ejecución y mantenimiento de un adecuado proceso de inmovilización química, implica varios procesos, desde la elección del protocolo más apropiado hasta la evaluación o monitoreo del estado del animal (Duke-Novakovski, 2007; Sawyer, 2007; Flecknell, 2009). Así pues, la monitorización anestésica es el acto médico en el que se constatan determinados signos vitales y que se realiza regularmente durante todo el procedimiento anestésico (Ezquerro *et al.*, 1992; Welsh, 2009). El monitoreo anestésico que se realiza debe ser el más completo posible, ya que se sabe, que la aplicación de fármacos, ya sean anestésicos, tranquilizantes o sedantes generan alteraciones en la homeostasis del individuo (Fish *et al.*, 2008; Welsh, 2009). Es así que durante un proceso anestésico es necesario tener en cuenta tres principios básicos: reconocer alteraciones en la homeostasis lo más pronto posible, interpretar correctamente los cambios ocurridos y realizar una apropiada intervención (Badiola, 2005; Fish *et al.*, 2008, Dugdale, 2010). Estos principios hacen referencia al conocimiento del estado fisiológico normal, el cual implica parámetros como el estado del Sistema Nervioso Central (SNC), frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, temperatura, entre otros; así como las alteraciones que se producirían tras la aplicación de determinados anestésicos, lo cual nos dará un panorama del estado general del animal y nos permitiría intervenir correctamente en caso se presenten problemas durante el procedimiento (Hall *et al.*, 2001; Fish *et al.*, 2008; Flecknell, 2009; Dugdale, 2010).

El Colegio Americano de Anestesiólogos Veterinarios (ACVA por sus siglas en inglés), presenta una guía de monitoreo anestésico en pacientes veterinarios, el cual incluye las pautas y procedimientos que se deben seguir para un adecuada monitorización y manejo durante un procedimiento anestésico (ACVA, 1995; Fish *et al.*, 2008). Las recomendaciones detallan a continuación:

2.5.1. Monitorización del Sistema nervioso central (SNC)

Todo procedimiento anestésico implica una alteración de la homeostasis del SNC; es decir, se producen cambios en los diferentes sistemas (cardiovascular, respiratorio, entre otros), todos ellos canalizados a través de su conexión con el SNC (Flecknell, 2009; Welsh, 2009). Existen muchos procedimientos para los que es necesario aplicar anestésicos, por lo que la correcta evaluación del SNC, permite determinar el nivel profundidad anestésica, siendo necesario que ésta sea acorde con el bienestar del paciente (Fish *et al.*, 2008; Seymour y Duke-Novakovski, 2007).

Un procedimiento anestésico, generalmente implica pérdida de la conciencia, analgesia, supresión de los reflejos y relajación muscular (Fish *et al.*, 2008; Flecknell, 2009). Por lo que para monitorizar el SNC, se debe tener en cuenta la profundidad anestésica, que puede ser evaluada mediante los reflejos palpebral y podal (Badiola, 2005), la posición del globo ocular (Badiola, 2005; Dugdale, 2010), grado de relajación muscular, pérdida de la respuesta somática (Fish *et al.*, 2008), entre otros. Asimismo, se debe tener en consideración la evaluación de los parámetros fisiológicos, los cuales también varían de acuerdo al grado de profundidad anestésica (Badiola, 2005; Tranquili *et al.*, 2007).

a. Profundidad anestésica

Clásicamente, la profundidad anestésica, se basa en estudios realizados en humanos con técnicas de anestesia inhalatoria (Ezquerro, 1992; Welsh, 2009), la cual se divide en cuatro estados:

- Estado I: El paciente está consciente, pero desorientado. Puede haber presencia de movimientos espontáneos y excitación voluntaria. La frecuencia cardíaca y respiratoria se mantienen dentro del rango normal.
- Estado II: Se empieza a perder la conciencia; sin embargo, el animal se encuentra en un estado de excitación involuntaria. Las pupilas se mantienen dilatadas pero se contraen en respuesta a la luz.
- Estado III: Es el estadio de la anestesia quirúrgica. Se divide en cuatro planos

- a) Plano 1: anestesia ligera para procedimientos no dolorosos, los movimientos espontáneos ya no están presentes y las pupilas aparecen parcialmente contraídas.
 - b) Plano 2: anestesia de profundidad media para procedimientos quirúrgicos leves.
 - c) Plano 3: anestesia profunda, la frecuencia respiratoria es superficial y se encuentra disminuida en frecuencia, existe relajación muscular marcada.
 - d) Plano 4: anestesia excesivamente profunda, las pupilas se encuentran totalmente dilatadas y no se contraen a la luz.
- Estado IV: sobredosis de anestésicos inmediatamente antes de la muerte, comprende la parálisis medular, cese constante de la respiración y colapso circulatorio (McKelvey y Wayne, 2003; Tranquili *et al.*, 2007; Welsh, 2009; Dugdale, 2010).

Actualmente, la diferenciación entre los planos anestésicos del estado III, se hace dificultosa principalmente entre el plano I y el plano II, que incluso pueden ser consideradas como un sólo nivel de transición (McKelvey y Wayne, 2003; Sawyer, 2007).

Los parámetros que intervienen en la determinación de la profundidad anestésica incluyen el nivel de relajación muscular, actividad refleja, posición del globo ocular, respuestas fisiológicas y presencia de movimientos espontáneos (McKelvey y Wayne, 2003; Fish *et al.*, 2008; Dugdale, 2010).

a.1. Relajación muscular

La evaluación de relajación muscular, se realiza midiendo el tono de la mandíbula o mediante movimientos de extensión y flexión de las extremidades anteriores, en la articulación del codo. La elección de uno de ellos dependerá de la especie, ya que, por ejemplo al evaluar el tono de la mandíbula se debe tener en consideración el tamaño de la mandíbula y la fuerza del músculo masetero (McKelvey y Wayne, 2003; Fish *et al.*, 2008).

El grado de relajación muscular dependerá de la profundidad anestésica y de los fármacos empleados. Es así que, el tono muscular disminuye progresivamente, a manera que la profundidad anestésica aumenta, siendo la pérdida del tono de la mandíbula un indicativo de anestesia profunda (McKelvey y Wayne, 2003; Seymour y Duke-Novakowski, 2007; Welsh, 2009). Asimismo, a pesar que usualmente se desea mantener un cierto grado de tono muscular durante la anestesia, hay la necesidad de aumentar la dosis de anestésicos cuando el paciente tiende a cerrar la boca con una tracción de fuerza media (Sawyer, 2007; Fish *et al.*, 2008).

a.2. Actividad refleja

Los reflejos que pueden ser evaluados para determinar el grado de profundidad anestésica son principalmente el reflejo podal y el palpebral (Tranquili *et al.*, 2007; Fish *et al.*, 2008), siendo el reflejo palpebral, el mejor indicador de profundidad anestésica (Fish *et al.*, 2008; Welsh, 2009); sin embargo, se debe tener en consideración que puede variar de acuerdo a cada especie (McKelvey y Wayne, 2003).

El reflejo palpebral es evaluado mediante la aplicación de una ligera presión en el cantus medial del ojo o pasando suavemente el dedo por el párpado, de manera que se observa el parpadeo que se produce al realizar dicho estímulo (McKelvey y Wayne, 2003; Fish *et al.*, 2008). Cabe mencionar que realizar repetidas pruebas, disminuye la presencia del reflejo y puede dar falsos resultados (Flecknell, 2009; Welsh, 2009). Asimismo, este reflejo disminuye con un incremento de la profundidad anestésica y usualmente se pierde al alcanzar el plano quirúrgico (Dugdale, 2010). La ausencia de este reflejo de acuerdo al plano anestésico en que se encuentre, dependerá de los anestésicos empleado; ya que con algunos agentes anestésicos, como ketamina, este reflejo se mantiene (McKelvey y Wayne, 2003; Fish *et al.*, 2008).

El reflejo podal, no es un parámetro muy sensible para la determinación de la profundidad anestésica con determinados anestésicos (agentes inhalatorios); sin embargo, es muy empleado en animales de laboratorio (McKelvey y Wayne, 2003; Fish *et al.*, 2008, Dugdale, 2010). Se evalúa mediante la aplicación de presión o un pellizco en la piel entre los dedos. La presencia del reflejo de retirada en respuesta al pellizco, indica que el animal se encuentra en un plano anestésico ligero, mientras que el reflejo se pierde en el plano quirúrgico de la anestesia o en casos de sobredosis de anestésicos (Fish *et al.*, 2008; Welsh, 2009). Por su parte, el reflejo pupilar a la luz, generalmente no es evaluado, ya que siempre se mantiene bajo anestesia (Tranquili *et al.*, 2007; Welsh, 2009).

a.3. Posición del globo ocular

La posición de los ojos también pueden reflejar el nivel de depresión del SNC; sin embargo, se debe tener en consideración que este puede variar de acuerdo a los anestésicos empleados, la especie en evaluación, entre otros factores (McKelvey y Wayne, 2003; Flecknell, 2009). Es por ello que, no en todas las especies es recomendable la evaluación de este parámetro y es necesario estar familiarizado con la especie a evaluar (Fish *et al.*, 2008, Dugdale, 2010).

Se sabe que en perros y gatos, los ojos tienden a rotar ventromedialmente en los planos quirúrgicos y se encuentran en posición central cuando la anestesia es más profunda o se encuentran en planos anestésicos leves (Fish *et al.*, 2008; Welsh, 2009; Dugdale, 2010). Asimismo, para poder diferenciar el plano anestésico leve o profundo, cuando la posición del globo ocular es central, es necesario evaluar el reflejo palpebral; ya que este último se encuentra presente en un plano leve y desaparece en el plano más profundo (Tranquili *et al.*, 2007; Fish *et al.*, 2008).

Por otro lado, el lagrimeo y el nistagmo, son considerados indicadores de planos superficiales de anestesia (Fish *et al.*, 2008). Sin embargo, éstos no son buenos indicadores del plano anestésico, ya que varían mucho entre especies y con la aplicación de los diferentes anestésicos. Por ejemplo, pueden estar presentes con el uso de ketamina o tiletamina (McKelvey y Wayne, 2003; Flecknell, 2009).

a.4. Movimientos espontáneos

Los movimientos espontáneos pueden estar presentes en planos anestésicos superficiales, siendo ausente en planos más profundos (Seymour y Duke-Novakowski, 2007; Tranquili *et al.*, 2007). Sin embargo, se debe tener en cuenta que puede ser normal tras la administración de determinados fármacos como propofol o protocolos que contengan opioides, lo cual no indicaría que se encuentra en planos anestésicos superficiales. Asimismo, ketamina puede producir hipertonía de los músculos, por lo que tampoco debe ser confundido un plano anestésico superficial (Sawyer, 2007; Tranquili *et al.*, 2007; Fish *et al.*, 2008, Dugdale, 2010).

2.5.2. Monitorización de parámetros fisiológicos

Durante el período de inmovilización química es indispensable la monitorización de los signos vitales, así como el estado general del primate; ya que el empleo de fármacos puede modificar los parámetros fisiológicos. Asimismo, es necesario tener un conocimiento profundo de los efectos que cada uno de los fármacos pueda tener a fin de prevenir y tratar posibles complicaciones (Fahlman, 2008; Miller y Fowler, 2015).

La monitorización básica incluye frecuencia cardíaca y respiratoria, temperatura corporal, las que deben ser monitorizadas cada 5 a 10 minutos, preferentemente empleando equipos de monitorización continua. Asimismo, se debe evaluar el color de las membranas mucosas, frecuencia y calidad del pulso. Por otro lado, se debe determinar el estado de anestesia mediante la respuesta a estímulos, evaluación de reflejos palpebral y podal, grado de relajación muscular,

entre otros (Wolfe-Coote, 2005; Gamble y Backues, 2006; Littlefield, 2009; Unwin *et al.*, 2014).

a. Frecuencia cardiaca

Son pocos los estudios que reportan rangos normales de frecuencia cardiaca en primates. Sin embargo, se ha logrado establecer que en primates que pesan más de 1 kg el rango varía entre 100 y 200 latidos por minuto y en primates de menos de 1 kg, como es el caso de los *Saguinus*, el rango varía entre 200 y 300 latidos por minuto (West *et al.*, 2007; Fish *et al.*, 2008). La FC puede ser influenciada por múltiples factores, ya sean éstos intrínsecos, como el estado de salud del paciente; o extrínsecos, como el empleo de ciertos fármacos (Porter, 2005; Tranquili *et al.*, 2007; Miranda, 2012).

Durante un procedimiento anestésico se puede producir taquicardia, que es el aumento de la FC, así como bradicardia, que es una disminución de la FC (Flecknell, 2009; Dugdale, 2010). La taquicardia, se puede producir en casos de estrés, acción de fármacos como la atropina, procesos de hipotensión (como shock hipovolémico), procedimientos dolorosos o puede ser indicativo de una baja saturación de oxígeno (Sawyer, 2007; Welsh, 2009). Por otro lado, la bradicardia puede darse por el empleo de ciertos fármacos como agonistas α -2 adrenérgicos, opioides, entre otros, planos anestésicos muy profundos e hipertensión mediada por respuesta de barorreceptores (Fish *et al.*, 2008; Welsh, 2009; Miller y Fowler, 2015).

La evaluación de la FC puede ser realizada mediante estetoscopios o monitores multiparamétricos (Dugdale, 2010). Los estetoscopios se dividen en precordial y esofágico; el precordial es el estetoscopio convencional que es de fácil acceso y uso; sin embargo, su uso se limita para especies de más de 200 gramos (Fish *et al.*, 2008; Dugdale, 2010).

b. Presión arterial sanguínea

La presión sanguínea es uno de los parámetros vasculares más útiles, ya que proporciona una cuantificación indirecta del flujo sanguíneo y perfusión tisular (West *et al.*, 2007). Esta resulta de la interrelación del gasto cardíaco y de la resistencia vascular sistémica (Badiola, 2005). En primates no humanos, sus valores referenciales no se han logrado establecer (Miller y Fowler, 2015).

La presión arterial se divide en Presión Arterial Sistólica (PAS), que es la presión arterial máxima producida tras cada contracción cardíaca y el consecuente bombeo de sangre; y la

Presión Arterial Diastólica (PAD), que es la presión mínima y se genera antes del próximo ciclo de eyección (Badiola, 2005; Welsh, 2009). La PAD más un tercio de la diferencia entre la PAS y PAD, resulta la Presión Arterial Media (PAM) (Badiola, 2005, Dugdale, 2010). Esta última, es fisiológicamente la más importante ya que representa la perfusión a nivel cerebral y coronario (Badiola, 2005, Welsh, 2009)

La presión arterial puede ser evaluada mediante métodos directos e indirectos. Los métodos directos son invasivos y requieren cateterización arterial, que resulta casi imposible de realizar en pequeñas especies (Seymour y Duke-Novakovski, 2007; Tranquili *et al.*, 2007). Los métodos indirectos, los cuales incluyen los métodos pletismográfico, oscilométrico y doppler (Badiola, 2005), son no invasivos y son muchas veces fáciles de realizar; sin embargo, no resultan tan precisos como los directos y se debe tener en consideración los diferentes factores que pueden afectar sus valores (Badiola, 2005; Flecknell, 2009).

La evaluación de la presión arterial se puede realizar indirectamente a través del pulso y el tiempo de llenado capilar. El pulso, debe ser evaluado en fuerza, frecuencia y regularidad; pudiendo ser realizado en arterias accesibles como la arteria femoral, metatarsal o coccígea (Badiola, 2005; Flecknell, 2009). El tiempo de llenado capilar nos permite evaluar la circulación periférica haciendo presión en las encías u otra membrana mucosa, debiendo ésta volver a su color normal en un período menor a 2 segundos, ya que tiempos mayores sugieren presión sanguínea baja o vasoconstricción periférica (Flecknell, 2009; Arnemo *et al.*, 2012; Unwin *et al.*, 2014).

c. Frecuencia respiratoria

No existen reportes de la frecuencia respiratoria (FR) normal en *Saguinus*; sin embargo, para la mayoría de especies de primates se considera normal entre 20 a 50 respiraciones por minuto, pudiendo ser mayor en especies más pequeñas (West *et al.*, 2007; Miller y Fowler, 2015). Una adecuada función respiratoria se basa en la ventilación (eliminación de CO₂ del cuerpo) y en la oxigenación (entrada de oxígeno en la sangre arterial) (Fish *et al.*, 2008; Dugdale, 2010), pudiendo ser evaluada por métodos directos o indirectos (Ezquerra, 1992; Flecknell, 2009).

La monitorización indirecta o no invasiva incluye: la evaluación de la frecuencia y el patrón respiratorio, observación del color de las membranas mucosas y otros métodos más sofisticados, cuyo uso es limitado en nuestro medio, como determinación del volumen tidal y análisis de concentración de gases respiratorios, capnografía, espirometría, entre otros (Ezquerra, 1992; Badiola, 2005; Seymour y Duke-Novakovski, 2007). La evaluación de la frecuencia respiratoria

se puede realizar mediante observación de los movimientos de la caja torácica o por auscultación torácica (Badiola, 2005; Welsh, 2009).

La FR puede disminuir tras la aplicación de la mayoría de fármacos anestésicos o al alcanzar mayor profundidad anestésica (Welsh, 2009; Dugdale, 2010). El aumento de la FR (taquipnea) puede estar relacionado a hipoxia, siendo necesaria tomar medidas que mejoren la oxigenación (Seymour y Duke-Novakowski, 2007; Dugdale, 2010).

d. Saturación de oxígeno

El color de las membranas mucosas, son un indicativo de la oxigenación sistémica, esta puede ser observada a nivel de las encías. La coloración rosada es normal, mientras que mucosas rojas, podrían ser signo de hipertermia. Mucosas pálidas o blancas podrían indicar baja presión sanguínea o algún problema vascular. Mucosas azuladas están relacionadas a problemas de mala oxigenación. Asimismo, se debe tener en cuenta que los agonistas α -2 adrenérgicos inducen vasoconstricción periférica pudiendo observarse mucosas pálidas sin que la oxigenación sistémica esté alterada (Flecknell, 2009; Arnemo *et al.*, 2012; Unwin *et al.*, 2014).

Ya que la observación del color de las membranas mucosas es subjetiva y puede haber errores en su interpretación, la perfusión sistema puede ser evaluada mediante pulsoximetría o análisis de gases (Baiola, 2005; Seymour y Duke-Novakowski, 2007; Tranquili *et al.*, 2007). El análisis de gases sanguíneos arteriales es el método más preciso para evaluar la función respiratoria; sin embargo, su uso en nuestro medio no está muy difundido ya que requiere de equipos especiales, lo que muchas veces resulta en un elevado costo (West *et al.*, 2007). En estos casos el uso de la pulsoximetría resulta ser un método económicamente accesible y no invasivo para la medición continua de la saturación de oxígeno. Sin embargo, sus valores pueden ser alterados por diversos factores tales como movimiento, luminosidad ambiental, pigmentación del pelaje o las membranas mucosas, así como un flujo sanguíneo disminuido debido a vasoconstricción, hipotensión o hipovolemia (West *et al.*, 2007; Fahlman, 2008). Empleando este equipo la saturación de oxígeno debe ser entre 95-98% y con menos de 85%, el animal es considerado hipoxémico (Flecknell, 2009; Arnemo *et al.*, 2012).

e. Evaluación de temperatura

La temperatura en primates y para mamíferos en general puede estar entre 37 a 40° C. Valores fuera de este rango son indicativos de hipo o hipertermia, respectivamente debiendo ser corregidos (Vie *et al.*, 2001; Miranda, 2012). Los primates tienen una alta relación

superficie/masa corporal por lo que son tendientes a perder calor corporal durante periodos anestésicos y se acentúa aún más en pequeños primates (West *et al.*, 2007).

Es importante mantener la temperatura corporal dentro del rango normal durante el período de inmovilización; sin embargo, ciertas drogas como los agonistas α -2 adrenérgicos, interfieren con la termorregulación hipotalámica, predisponiendo mayormente al desarrollo de hipotermia en el caso de pequeñas especies e hipertermia en especies de mayor tamaño (Porter, 2005; West *et al.*, 2007; Littlefield, 2009). En el caso de animales hipotérmicos, se recomienda evitar el contacto con superficies frías y mantener el ambiente a una temperatura adecuada, también se puede hacer uso de botellas o bolsas de agua caliente o lámparas de calor, etc (Porter, 2005; Miller y Fowler, 2015). En casos de hipotermia extrema es recomendable administrar fluidos precalentados (38°C) vía IV (Arnemo *et al.*, 2012; Miller y Fowler, 2015).

Además de la evaluación de los parámetros fisiológicos, también es necesario tener en cuenta la medición de los tiempos o períodos durante un procedimiento de inmovilización; ya que nos dan una referencia del tiempo que el equipo de trabajo tiene para realizar determinado procedimiento (Bakker *et al.*, 2013; Miller y Fowler, 2015). Los principales tiempos que se miden durante la inmovilización química son: el tiempo de inducción, inmovilización y recuperación, los cuales son detallados a continuación (Selmi *et al.*, 2004).

2.5.3. Período de inducción

El tiempo de inducción transcurre desde la administración de los anestésicos hasta la inmovilización completa del animal (Miranda, 2012; Bakker *et al.*, 2013). Este período puede variar entre 1 y 10 minutos mediante administración IM; sin embargo, depende de múltiples factores como la dosis de los fármacos empleados, la condición física del animal, así como la sensibilidad a los fármacos (Wolfe-Coote, 2005; Tranquili *et al.*, 2007).

Un período de inducción rápido es crítico en animales de vida libre, para prevenir periodos de estrés y empezar a monitorizar los signos vitales lo más pronto posible. Por otro lado, se debe tener en consideración que animales excitados, ya sea porque han sido manipulados o perseguidos por largo tiempo, pueden tardar más en ser inmovilizados, esto debido a que los niveles de catecolaminas circulantes se encuentran elevados, disminuyendo la afinidad del fármaco por determinados receptores (Fahlman, 2005; Tranquili *et al.*, 2007).

2.5.4. Período de inmovilización

Una vez que el animal se encuentra inmovilizado se deben tener consideraciones mínimas durante el proceso, tales como: el animal debe ser colocado en una posición adecuada para evitar problemas de respiración, se debe aplicar ungüento oftálmico y evitar exposición directa de luz sobre los ojos del animal, de esta manera se evitará la sequedad en los ojos y formación de úlceras corneales. Asimismo, se debe realizar la monitorización del animal lo más pronto posible (Miller y Fowler, 2015; Unwin *et al.*, 2014).

La documentación de los datos obtenidos durante los procesos anestésicos que se realizan es de gran importancia, ya que nos permite tener una referencia en los próximos eventos que se realicen. Éstos deben incluir los datos del animal, fármacos y dosis empleadas, parámetros fisiológicos y las observaciones que incluyen las dificultades que se presentaron durante el proceso de inmovilización (McKelvey y Wayne, 2003; Miller y Fowler, 2015).

2.5.5. Período de recuperación

El período de recuperación es definido como el tiempo total que el animal tarda en recobrar la conciencia, este puede ser tomado desde los primeros intentos por levantarse hasta su recuperación total (poder caminar y mantenerse en pie) o desde la aplicación de fármacos antagonistas hasta la recuperación total (Bakker *et al.*, 2013).

La recuperación se debe llevar a cabo en un ambiente que sea lo más tranquilo posible y alejado de posibles daños. Asimismo, deben evitarse temperaturas ambientales extremas. El animal debe estar posicionado en recumbencia lateral para minimizar el riesgo de aspiración en caso se produzcan vómitos o salivación excesiva (Wolfe-Coote, 2005; Gamble y Backues, 2006; Arnemo *et al.*, 2012).

El uso de drogas antagonistas es una ventaja en casos de emergencias, como depresión respiratoria o circulatoria. Asimismo, permite disminuir el tiempo de recuperación que es importante en animales de vida libre ya que les permite retomar su movilidad y habilidad para defenderse y reincorporarse lo más pronto a su grupo social (Fahlman, 2005; Miller y Fowler, 2015).

2.6. FARMACOLOGÍA APLICADA

2.6.1. AGENTES DISOCIATIVOS

El término “disociativo”, introducido por Corssen y Domino en 1966 describe un estado único de anestesia en el que los sujetos se encuentran con profunda analgesia mientras se produce una desconexión del sujeto con su medio ambiente (Crowell-Davis y Murray, 2006). Esta desconexión se produce a partir de la depresión de la corteza cerebral (sistema talamocortical) y estimulo de los sistemas límbicos y reticular (West *et al.*, 2007; Welsh, 2009).

Los tres agentes disociativos de interés en medicina veterinaria incluyen la fenilciclidina, la tiletamina y la ketamina (en orden descendente de potencia), aunque en la actualidad se emplean sólo tiletamina y ketamina (Adams, 2001; Laredo y Cantalapiedra, 2001). Siendo ketamina, el más ampliamente empleado en animales de compañía y fauna silvestre (Fish *et al.*, 2008; Miller y Fowler, 2015).

a. Clorhidrato de ketamina

Ketamina es un anestésico derivado de la ciclohexamina, ampliamente empleado en diferentes especies (su uso está aprobado en primates), ya que permite una inmovilización confiable; sin embargo, presenta varias desventajas, entre ellas no poseer un antagonista que puede ser aplicado en caso se presenten problemas durante algún procedimiento, puede generar cuadros de alucinaciones y catalepsia, entre otros (Cornik-Seahorn, 2001; West *et al.*, 2007).

a.1. Características físico-químicas

Químicamente la ketamina es designada como 2-(o-clorfenil)-2-(metilamina)-ciclohexanona y tiene un peso molecular de 237.7 Da. Es un polvo blanco, cristalino, hidro y liposoluble, derivado de la fenilciclidina. Es una solución ácida (pH 3.5 a 5.5), lo que lo hace doloroso a la inyección (Adams, 2001; Sumano y Ocampo, 2006; Welsh, 2009).

La ketamina posee dos enantiómeros denominados S(+) ketamina (1-ketamina, isómero levógiro) y R(-) ketamina (d-ketamina, isómero dextrógiro), estos dos isómeros difieren en sus efectos farmacológicos; S(+) ketamina es 2 a 4 veces más potente que R(-) ketamina y, también es menos psicoactivo. La ketamina es empleada clínicamente como una mezcla racémica 1:1 de los dos isómeros (Arcusa, 2005; Dugdale, 2010; Furtado *et al.*, 2010).

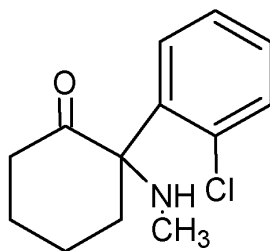


Figura 3: Estructura química de ketamina

a.2. Mecanismo de acción

La ketamina ejerce su acción mediante bloqueo no competitivo de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), de esta manera evita la unión de neurotransmisores excitatorios del SNC y del asta dorsal de la médula espinal, tales como glutamato, glicina o NMDA (Hirota y Lambert, 1996; Arcusa, 2005).

El receptor NMDA es un pentámero con diferentes sitios de unión para neurotransmisores, iones y fármacos. Uno de estos sitios de unión es el receptor fenilciclidina (PCP), que normalmente se encuentra ocupado por iones de Mg^{2+} y es desplazado por glutamato y glicina para producir ingreso de Ca^{2+} , lo que conduce a la despolarización. Sin embargo, cuando ketamina se une de manera estereoselectiva, evita la entrada de iones de Ca^{2+} o Na^{+} y así la despolarización de la membrana y la transmisión del impulso nervioso. De esta manera se producen sus efectos analgésicos y anestésicos. El bloqueo de los receptores es tiempo, concentración y frecuencia de estimulación dependientes (Arcusa, 2005; Fish *et al.*, 2008; Sinner y Graf, 2008).

Los isómeros de ketamina, actúan uniéndose al mismo lugar; sin embargo, S(+) ketamina tiene entre 3 a 4 veces más afinidad que R(-) (Geisslinger *et al.*, 1993; Sinner y Graf, 2008). Por otro lado, ketamina también ejerce su acción mediante unión a receptores colinérgicos nicotínicos y muscarínicos, opioides y canales de Ca^{2+} voltaje dependientes (Arcusa, 2005; West *et al.*, 2007; Cruz *et al.*, 2009).

a.3. Farmacocinética

Los primeros efectos tras la administración IM de ketamina se observan a los 2-5 minutos, la concentración máxima es alcanzada a los 10 a 15 minutos y la duración de la anestesia es dosis dependiente, pudiendo variar entre 30 y 90 minutos (Tranquili *et al.*, 2007; Maddison *et al.*, 2008). La biodisponibilidad tras la administración IM es de aproximadamente 93% y su unión a proteínas puede variar ampliamente entre especies, siendo desde 12 hasta 47% (Graf *et al.*, 1995; López y Sánchez, 2007). La ketamina atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica,

llegando al cerebro y a otros tejidos altamente vascularizados. Posteriormente se redistribuye a tejido muscular y tejidos pobres en grasa, y finalmente llega al tejido adiposo. En este último permanece parte del fármaco, por lo que la administración de múltiples dosis, contribuyen en su acumulación y con ello pueden ocurrir tiempos prolongados de recuperación (Arcusa, 2005; Maddison *et al.*, 2008).

En primates es poco lo que se sabe sobre el tiempo de vida media de ketamina, la mayor información que se tiene es de estudios realizados en humanos, en el que la vida media de eliminación es entre 2.17 y 3 horas (López y Sánchez, 2007; Sinner y Graf, 2008), el aclaramiento plasmático varía entre 15 y 20 ml/kg/minuto (Sinner y Graf, 2008).

El metabolismo de la ketamina es llevado a cabo por los sistemas enzimáticos hepáticos, siendo la vía del citocromo P-450 la principal para la N-demetilación de la ketamina que forma la norketamina, la cual es de 1 a 6 veces menos potente que la ketamina y es detectada a los 5 minutos de su administración (Cruz *et al.*, 2009). La norketamina es hidroxilada formándose hidroxinorketamina, que aparece a los 15-20 minutos, posteriormente se forman compuestos más hidrosolubles que se excretan por la orina y que pueden ser detectados hasta por 3 días siendo mínimas las cantidades de metabolitos hallados en la orina (Arcusa, 2005; Tranquili *et al.*, 2007; Sinner y Graf, 2008). Es por ello que disfunciones hepáticas pueden prologar el tiempo de acción de ketamina (Maddison *et al.*, 2008).

a.4. Efectos sobre el sistema nervioso central (SNC)

La ketamina induce un estado denominado “anestesia disociativa”, caracterizado por una “desconexión” del paciente con su medio (Miyasaka y Domino, 1968; Cruz *et al.*, 2009), en el cual el individuo parece estar en un estado cataléptico, los ojos permanecen abiertos, se mantiene el reflejo corneal y pupilar y aparece nistagmo (López y Sánchez, 2007; Reviere y Papich, 2009).

La “disociación” producida por ketamina, parece tener su acción a partir de la depresión de la función neuronal en zonas de la corteza y el tálamo, a la vez que estimula de forma simultánea zonas del sistema límbico, incluido el hipocampo (Miyasaka y Domino, 1968; Dugdale, 2010), generando de esta manera una desorganización funcional del SNC (Arcusa, 2005). Sin embargo, en primates no humanos ketamina parece no inducir mayores alteraciones en el patrón electroencefalográfico (EEG) (Adams, 2001).

Se han realizado múltiples estudios sobre el efecto de ketamina sobre la presión intracraneal, presentando resultados controversiales. Los primeros estudios realizados mencionan un incremento de la presión intracraneal, consecuencia de un aumento del flujo sanguíneo arterial,

aumento de la tasa metabólica cerebral o dilatación directa de las arterias cerebrales (Schwedler, 1982; Pfenninger, 1985; Arcusa, 2005). Sin embargo, estudios realizados posteriormente demostraron que bajo condiciones controladas de ventilación, ketamina no aumenta la presión intracraneal (Schwedler, 1982; Mayberg *et al.*, 1995; Wang *et al.*, 2014). Asimismo, Friesen y Honda, en 1987 observaron disminución de la presión intracraneal y del flujo sanguíneo arterial haciendo un uso conjunto con anestésicos inhalatorios. En resumen, los efectos de ketamina dependen mucho de la presencia o ausencia de ventilación controlada, el uso conjunto con anestésicos u otros agentes, así como el estado del paciente (Mayberg *et al.*, 1995).

Ketamina ejerce efectos neuroprotectivos, probablemente relacionado a su unión a los receptores NMDA inhibiendo así, el efecto neurotóxico de glutamato (Sinner y Graf, 2008; Wang *et al.*, 2014). Por otro lado, también se han realizado estudios en primates en el que ketamina produjo neurotoxicidad; sin embargo, estos estudios fueron realizados para procedimientos quirúrgicos de larga duración y con infusión continua (Himmelseher y Durieux, 2005; Zou *et al.*, 2009).

En humanos, el despertar con ketamina produce reacciones indeseables tales como delirio, experiencias cercanas a la muerte y alucinaciones. Estas reacciones psicológicas adversas son desconocidas en animales. Sin embargo, en algunos estudios, se observó animales que presentaban vocalizaciones y disturbios motores en el período de despertar. Asimismo, parece que la premedicación o utilización conjunta con otros fármacos, como benzodiacepinas, disminuye la incidencia de estos efectos indeseables (Arcusa, 2005; West *et al.*, 2007)

a.5. Efectos cardiovasculares

La ketamina tiene un efecto depresor directo sobre el miocardio (inotropismo negativo) relacionado al bloqueo de los canales dependientes de calcio. Sin embargo, también tiene un efecto estimulante al actuar sobre el sistema nervioso simpático, ya sea directamente estimulando los centros adrenérgicos centrales o indirectamente inhibiendo la recaptación neuronal de catecolaminas en el músculo esquelético y liso (Graf *et al.* 1995; Cruz *et al.*, 2009). Este efecto fue demostrado midiendo las concentraciones en plasma de norepinefrina y epinefrina, las cuales aumentan transitoriamente después de la administración de ketamina (Greene, 2002).

Los efectos cardiovasculares de la ketamina se asemejan a la estimulación nerviosa simpática (Geisslinger *et al.* 1993; Maddison *et al.*, 2008), acción causada por los efectos mencionados en el párrafo anterior. La ketamina incrementa la frecuencia cardíaca, gasto cardíaco, presión aórtica media, presión arterial pulmonar y presión venosa central; sin embargo, tiene un efecto variable sobre la resistencia vascular (Adams, 2001; López y Sánchez, 2007). El estímulo

cardiovascular inducido por la ketamina puede ser atenuado con la administración de tranquilizantes o sedantes, siendo las benzodiacepinas (diazepam, midazolam) los que tienen un efecto más eficaz (Greene, 2002; Cruz *et al.* 2009). Diferentes autores mencionan la acción antiarrítmica que posee la ketamina (Adams, 2001; Maddison *et al.*, 2008); sin embargo, este efecto sigue siendo controvertido (Greene, 2002).

a.6. Efectos respiratorios

La ketamina por lo general induce mínima depresión respiratoria asociada a su unión a receptores opioides (Reich y Silvay, 1989; Cruz *et al.*, 2009; Dugdale, 2010). El grado de esta depresión depende de la dosis administrada, así como de la administración conjunta con otros agentes anestésicos y/o sedantes. Se ha observado leve depresión con benzodiacepinas y moderada a severa depresión con agonistas α -2 adrenérgicos, opioides o anestésicos inhalatorios (Cruz *et al.*, 2009; Maddison *et al.*, 2008).

Muchos autores señalan que la ketamina produce un patrón apneústico de la respiración, caracterizado por una prolongada pausa al final de la inspiración y una corta pausa al final de la espiración (Reviere y Papich, 2009; Dugdale, 2010). Sin embargo, durante el patrón apneústico no se ha observado cambios en los niveles normales de CO₂ (Arcusa, 2005; Sinner y Graf, 2008, Cruz *et al.*, 2009).

Ketamina tiene una importante acción sobre el músculo liso traqueal, induciendo broncodilatación, cuyo mecanismo principal se debe a la inhibición en la recaptación de catecolaminas circulantes, aumentando la concentración plasmática de éstas (Brown y Wagner, 1999; Greene, 2002, Arcusa, 2005). Algunos autores mencionan que también se puede deber a una acción antagonista sobre el nervio vago (Sinner y Graf, 2008).

Los reflejos faríngeo y laríngeo son mantenidos (Hall *et al.*, 2001). Asimismo, ketamina aumenta la secreción salival y bronquial, debido a estos efectos existe el riesgo de aspiración bronquial, por lo que es recomendable un manejo cuidadoso de las vías aéreas. Al respecto, algunos autores sugieren el uso de anticolinérgicos para disminuir este riesgo; sin embargo, su uso puede ser contraproducente (Greene, 2002; Arcusa, 2005).

a.7. Analgesia

Ketamina provee buena analgesia somática, pero pobre analgesia visceral (Cruz *et al.*, 2009; Welsh, 2009). El mecanismo por el que ketamina produce analgesia, está asociado a su interacción con diferentes tipos de receptores: bloqueo de receptores NMDA e inhibición en la

liberación de neurotransmisores y en menor grado mediante unión a receptores opioides μ , κ y δ (sistema nervioso central y a nivel espinal), teniendo mayor afinidad por receptores μ , donde genera acciones antagónicas (Hirota y Lambert, 1996; Arcusa, 2005; Sinner y Graf, 2008, Dugdale, 2010).

a.8. Efectos musculo-esqueléticos

Ketamina produce rigidez muscular, movimientos incoordinados, pudiendo llegar a producir hiperreflexia. Estos efectos pueden ser atenuados al coadministrar otros agentes, sedantes o tranquilizantes (benzodiacepinas o agonistas alfa 2 adrenérgicos) que producen relajación muscular (Cruz *et al.*, 2009; Riviere y Papich, 2009).

a.9. Efectos adversos

Los efectos adversos que se pueden observar con ketamina son: hipersalivación, emesis, incremento de presión intraocular, incremento de la presión pulmonar (e incluso puede causar edema), hipertonicidad muscular (Maddison, 2008; Sinner y Graf, 2008). Asimismo la aplicación IM de ketamina genera inflamación e incluso puede producir necrosis (Arcusa, 2005; Riviere y Papich, 2009).

2.6.2. AGONISTAS ALFA-2 ADRENÉRGICO

Los agonistas α -2 adrenérgicos son llamados así debido a que ejercen su acción uniéndose a los receptores α -2 adrenérgicos en el sistema nervioso central y periférico (Greene y Thurmon, 1988; Welsh, 2009). En la práctica veterinaria se emplean xilacina, detomidina, medetomidina y dexmedetomidina, cuya principal diferencia es su selectividad al unirse a los receptores α_2/α_1 , lo que se traduce en variaciones en el tiempo de acción, grado de los efectos secundarios que puedan presentar, entre otros (Bonsu, 2004; Dugdale, 2010).

a. Clorhidrato de Xilacina

Xilacina fue el primer agonista α -2 adrenérgico empleado en medicina veterinaria y su uso ha sido generalizado en medicina veterinaria y ha demostrado ser un fármaco muy útil para la captura y la manipulación de fauna silvestre (Fish *et al.*, 2008; Miller y Fowler, 2015), pudiendo ser empleada sola o asociada a otro agente anestésico o tranquilizante. Su uso está aprobado en perros, gatos, caballos y venados (Greene y Thurmon, 1988; Adams, 2001).

a.1. Características físico-químicas

Su fórmula química es clorhidrato de 5,6-dihidro-2-(2,7-xilidino)-4H-1,3-tiacina. Es un cristal incoloro, soluble en agua y estable en soluciones. Tiene un pH de 5.5 (Greene y Thurmon, 1988; Adams, 2001; Sumano y Ocampo, 2006).

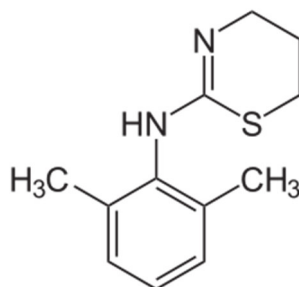


Figura 4: Estructura química de xilacina

a.2. Mecanismo de acción

La xilacina ejerce su mecanismo de acción uniéndose de manera selectiva a receptores alfa-2 adrenérgicos; sin embargo también se une a los alfa-1 con menor significancia, a una razón de 160:1 (Bonsu, 2004; Fish *et al.*, 2008, Dugdale, 2010). Los receptores alfa-2 adrenérgicos se localizan en la membrana plasmática de las células, tanto a nivel central (cerebro y médula espinal) como periférico (hígado, páncreas, riñones, ojo, entre otros) (Khan *et al.*, 1999; Sawyer, 2007). A su vez, los receptores alfa-2 son encontrados tanto a nivel pre como post-sináptico (Dugdale, 2010).

Xilacina se une a los receptores alfa-2 pre-sinápticos que se encuentran acoplados a proteínas G, lo cual conduce a dos acciones: activación de un sistema de segundos mensajeros que permiten un intercambio en Na^+/H^+ y disminución de la actividad de adenilciclase, lo que conduce a una disminución en la formación de cAMP, un importante regulador de la función celular. Asimismo, se genera apertura de los canales de potasio y conductancia de éste, generando hiperpolarización de la membrana, lo que contribuye a menor excitabilidad de las neuronas del SNC (Khan *et al.*, 1999; Bonsu, 2004; Murrel y Hellebrekers, 2005).

Además, la unión de xilacina a los receptores alfa-2 pre-sinápticos disminuye la conductancia de calcio en los canales de calcio voltaje-dependientes en los nervios terminales, lo que se traduce en una disminución de la liberación de noradrenalina y otros neurotransmisores (efectos simpaticolíticos) (Gertler *et al.*, 2001; Hall *et al.*, 2001; Maddison *et al.*, 2008). Por otro lado, la activación de receptores alfa-2 post-sinápticos, genera efectos simpaticomiméticos, similares a

los producidos por la activación de receptores alfa-1, que se encuentran principalmente a nivel post-sináptico (Maddison *et al.*, 2008)

Se ha demostrado la existencia de subtipos de receptores alfa-2 adrenérgicos: α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} y α_{2D} . Asimismo, se menciona que cada uno de estos subtipos tiene diferentes ubicaciones y están relacionados a determinadas acciones. Así por ejemplo α_{2A} , se ubica principalmente a nivel de SNC y parece estar relacionado a los efectos de sedación y analgesia, mientras que α_{2B} , se encuentra principalmente a nivel periférico y genera vasoconstricción e hipertensión (Maddison *et al.*, 2008; Dugdale, 2010).

a.3. Farmacocinética

Xilacina puede ser administrada vía IV o IM, tras la administración IM, los primeros efectos se empiezan a observar a los 5 minutos aproximadamente y su mayor acción se produce entre 10 y 20 minutos. Sin embargo, dependiendo de la dosis empleada el tiempo de sedación puede ser entre 30 y 90 minutos (Maddison *et al.*, 2008; Dugdale, 2010). La biodisponibilidad de xilacina tras la administración IM, varía entre 52 y 90%. El metabolismo se da mediante oxidación hepática, lo que conduce a la formación de más de 20 metabolitos, siendo el 2,6-dimetilanilina, el mayor metabolito (Bonsu, 2004; Maddison *et al.*, 2008). Aproximadamente un 95% de los metabolitos son excretados a través de la orina y sólo una pequeña parte (4% aproximadamente) en las heces (Gertler *et al.*, 2001).

La vida media de eliminación varía dependiendo de las especies, siendo entre 1 a 2 horas en humanos (Gertler *et al.*, 2001). Asimismo, se ha demostrado que el tiempo de aclaramiento plasmático es entre 7 a 9 veces el tiempo de vida media, siendo entre 4 a 5 días en ratones (Veilleux-Lemieux *et al.*, 2013).

a.4. Efectos sobre SNC

Xilacina ejerce su efecto sedativo a través de la unión a los receptores α_2 a nivel pre-sináptico, más específicamente receptores α_{2A} a nivel del locus coeruleus (núcleo neuronal importante por ser un centro noradrenérgico y el mayor modulador de la consciencia). De esta manera inhibe la liberación de noradrenalina y otros neurotransmisores (dopamina, serotonina, etc) y la transmisión de los impulsos nerviosos (Khan *et al.*, 1999; Lemke, 2004; Rioja, 2004; Maddison *et al.*, 2008).

Por otro lado, la ubicación de los receptores α_{2A} , α_{2B} y α_{2C} , parece depender de cada especie; ya que algunos estudios han encontrado diferente ubicación de receptores α_{2A} en humanos y en perros. Asimismo, receptores α_{2B} que se encuentran a nivel del tálamo y α_{2C} , principalmente en los ganglios basales, parecen tener efectos moduladores de la transmisión noradrenérgica en el cerebro y, conjuntamente con receptores α_{2A} , se encargan de los efectos sedativos y de la capacidad de reducción de los requerimientos en dosis de otros anestésicos (Bonsu, 2004; Rioja, 2004).

a.5. Efectos cardiovasculares

Los receptores α_2 en el sistema cardiovascular se encuentran a nivel post-sináptico. La unión de xilacina a estos receptores periféricos vasculares de las células del músculo liso, genera una respuesta inicial de vasoconstricción con aumento de la presión sanguínea, mientras que también se produce disminución de frecuencia cardíaca (Murrell y Hellebrekers, 2005). El incremento inicial de la presión sanguínea parece ser causado por la activación de receptores α_{2B} post-sinápticos de los vasos sanguíneos periféricos (Gertler *et al.*, 2001; Rioja, 2004; Murrell y Hellebrekers, 2005).

El incremento de presión sanguínea es detectado por los barorreceptores, que induce la disminución de la frecuencia y gasto cardíaco, así como de la presión sanguínea (Welsh, 2009). Asimismo, esta disminución de la frecuencia cardíaca parece estar mediada a nivel central, de esta manera se mantiene un prolongado período de disminución de la frecuencia cardíaca y presión arterial. Generando así una acción bifásica, con una fase inicial y corta de hipertensión y una fase de hipotensión y bradicardia prolongada (Murrell y Hellebrekers, 2005). Sin embargo, algunos autores (West *et al.*, 2007), señalan que posterior a la hipertensión, se disminuye la presión sanguínea a valores fisiológicos normales, pudiendo ser dependiente de la especie.

En primates, se ha observado que la vasoconstricción inicial y la posterior vasodilatación y disminución de la presión sanguínea se da de manera pronunciada. La frecuencia cardíaca puede disminuir entre 50% a 75% en algunos individuos (West *et al.*, 2007). El grado de hipertensión seguido de hipotensión, parece estar directamente relacionado a la dosis y la vía de administración; ya que dosis altas y administradas vía IV inducen cambios cardiovasculares más pronunciados que siendo administrada a dosis bajas y vía IM (Lemke, 2004).

La vasoconstricción periférica, se puede observar clínicamente como mucosas pálidas y puede conllevar a la subestimación de los valores de SpO₂ (Derek, 2009; Bakker *et al.*, 2013). Sin

embargo, a pesar de la vasoconstricción periférica, los niveles de oxígeno a nivel sistémico pueden estar manteniendo sus valores normales (Bonsu, 2004; Fish *et al.*, 2008).

Estudios en perros, gatos y caballos han demostrado que xilacina parece sensibilizar a las células del corazón, pudiendo resultar en presencia de arritmias, bloqueos sinoatriales o bloqueos atrioventriculares de diferentes grados y fibrilación ventricular (Adams, 2001; Sawyer, 2007).

a.6. Efectos respiratorios

Los efectos sobre la respiración, varían entre especies, pero en general la xilacina produce leve depresión respiratoria mediada por mecanismos centrales (Adams, 2001; Derek, 2009), que puede ser exacerbada al co-administrar con agentes anestésicos u opioides (Greene y Thurmon, 1988; Riviere y Papich, 2009).

Por otro lado, tras la administración de xilacina, las membranas mucosas pueden observarse cianóticas o azuladas, debido a la disminución del flujo sanguíneo venoso y a la vasoconstricción periférica. Esto conlleva a un incremento de captación de oxígeno por parte de los tejidos y una mayor desaturación de la hemoglobina, lo que finalmente se observa como mucosas azuladas (West *et al.*, 2007; Reviere y Papich, 2009). Sin embargo, los valores de los gases sanguíneos arteriales se pueden mantener normales o producirse una leve reducción, en el caso de la PaO₂ o puede haber un ligero aumento en la PaCO₂ (Adams, 2001; Maddison *et al.*, 2008; Welsh, 2009).

a.7. Analgesia

La acción analgésica de xilacina ha sido demostrada en varias especies, incluyendo primates (Greene y Thurmon, 1988). Al igual que la sedación, el grado de analgesia es dosis dependiente y se da a partir de la estimulación de los receptores alfa 2 adrenérgicos postsinápticos (principalmente $\alpha 2A/D$) ubicados en el tronco dorsal de la médula espinal y en el locus coeruleus del SNC (Maze y Tranquilli, 1991; Reviere y Papich, 2009).

El mecanismo exacto no está bien determinado, pero se cree que se da a partir de dos mecanismos principales: activación de proteína G ligada a canales de K⁺ y disminución en la entrada de Ca²⁺, lo que genera hiperpolarización y menor liberación de neurotransmisores, respectivamente (Bonsu, 2004; Fish *et al.*, 2008). Asimismo, xilacina parece tener un efecto sinérgico con los receptores opioides (Reviere y Papich, 2009).

a.8. Efectos músculo-esqueléticos

Xilacina produce un buen grado de relajación muscular, ya que inhibe la neurotransmisión a nivel interneurona al unirse a los receptores α_2 adrenérgicos a nivel de la médula espinal (Bonsu, 2004; West *et al.*, 2007). Es por ello se emplea conjuntamente con anestésicos disociativos, los cuales no proporcionan un buen grado de relajación muscular (Adams, 2001; Riviere y Papich, 2009).

a.9. Efectos sobre la temperatura corporal

Xilacina puede generar cambios en la termorregulación, tanto hipertermia como hipotermia. En animales pequeños, es más común observar un descenso de la temperatura, mediado por mecanismos centrales así como disminución de la actividad músculo-esquelética (Riviere y Papich, 2009). Sin embargo, animales de regular tamaño también son propensos a hipotermia, tal como se ha observado en mono Rhesus (*Macaca mulatta*) (Fish *et al.*, 2008). Es por ello que se recomienda monitorear la temperatura de los pacientes (Tranquili *et al.*, 2007; Dugdale, 2010; Miller y Fowler, 2015).

a.10. Otros efectos

A nivel gastrointestinal, xilacina produce disminución de la motilidad y prolonga el tiempo de tránsito intestinal a través de disminución en la liberación de acetilcolina en la musculatura lisa de los intestinos (Greene y Thurman, 1988; Sawyer, 2007). En animales menores, perros y gatos, se menciona que xilacina induce el vómito, a través de la activación directa de los quimiorreceptores a nivel central. Es por ello que en primates se debe tener en consideración esta posibilidad, siendo recomendable no administrar alimentos antes de realizar procesos anestésicos o de inmovilización química (Lemke, 2004; Fish *et al.*, 2008; Maddison *et al.*, 2008).

Xilacina ejerce diferentes efectos en la función endocrina: disminuye la liberación de catecolaminas circulantes. A nivel pancreático, activa los receptores α_2 de las células beta, lo que disminuye la liberación de insulina, ocasionando hiperglicemia (Lemke, 2004; Fish *et al.*, 2008). Asimismo, al tener cierta afinidad los receptores α_1 y unirse a ellos, estimula la liberación de glucagon, lo que conduce a una mayor producción de glucosa hepática y aumento en la concentración plasmática de glucosa (Lemke, 2004; Riviere y Papich, 2009).

Otros efectos incluyen: diuresis y poliuria, por inhibición de liberación de la hormona antidiurética (ADH); incremento de la filtración glomerular y disminución en la liberación de renina. También se producen cambios en el diámetro de las pupilas (generalmente leve miosis); disminución de presión intraocular y otros cambios hormonales a nivel reproductivo (Rioja, 2004; West *et al.*, 2007; Fish *et al.*, 2008; Dugdale, 2010).

2.6.3. BENZODIACEPINAS

El término benzodiacepina se refiere a la porción de la estructura química compuesta de un anillo de benceno condensado a un anillo de diazepina de siete miembros (Fish *et al.*, 2008). Las benzodiacepinas tienen diferentes propiedades entre ellas sedación, hipnosis, ansiolisis, relajación muscular, efectos anticonvulsivantes y amnesia (Welsh, 2009), siendo su principal uso como anticonvulsinantes (Riviere y Papich, 2009). La elección de una benzodiacepina (diazepam, midazolam, lorazepam, entre otros), para su uso es a menudo basado en sus propiedades farmacocinéticas, ya que la principal diferencia entre estos fármacos es la duración del tiempo de acción (Zanettini *et al.*, 2014).

a. Maleato de midazolam

a.1. Características físico-químicas

Midazolam es una imidazobenzodiacepina con fórmula química 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4 H-imidazo (1,5- α) (1,4)benzodiacepina (Adams, 2001; Maddison, 2008). El maleato de midazolam presenta una solubilidad dependiente del pH, por lo que es comercializado a pH 3.5, lo que lo hace hidrosoluble. Sin embargo, al ser aplicado el pH corporal permite que su anillo imidazólico se cierren y se vuelva liposoluble, siendo la benzodiacepina más liposoluble (Reves *et al.*, 1985; Fish *et al.*, 2008; Dugdale, 2010).

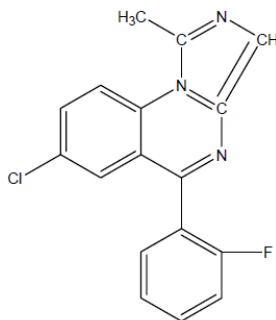


Figura 5: Estructura química de midazolam

a.2. Farmacocinética

Midazolam puede ser administrado vía IM sin causar irritación y vía IV sin causar tromboflebitis, a diferencia del diazepam, esto debido a que su forma comercial es hidrosoluble (Reves *et al.*, 1985; Laredo *et al.*, 2001; Welsh, 2009). El inicio de la acción de midazolam tras su administración IM, es a los 5 minutos aproximadamente, siendo máxima a los 15-30 minutos (Rioja, 2004). La biodisponibilidad después de su aplicación IM es alta, entre 90 y 98% y el tiempo de vida media promedio entre 1 a 4 horas y 77 minutos en personas adultas y perros, respectivamente (Cheng *et al.*, 2002; Dugdale, 2010).

Midazolam es metabolizado en el hígado mediante mecanismos que incluyen demetilación, hidroxilación y conjugación glucorónica, produciéndose múltiples metabolitos activos (1hidroxi-metilmidazolam, 4-hidroxi-midazolam) e inactivos, los que luego son excretados principalmente vía urinaria con una pequeña proporción que es excretada por la bilis (Rioja, 2004; Maddison, 2008).

a.3. Mecanismo de acción

El GABA (ácido γ - aminobutírico), es el neurotransmisor inhibitorio más importante del SNC (Rioja, 2004). Los receptores para este neurotransmisor se dividen en dos grupos los ionotrópicos y metabotrópicos. El receptor GABA_A es ionotrópico, ya que se encuentra formado por 5 subunidades que forman un canal de Cl⁻. Asimismo, estas subunidades forman diferentes sitios de unión y las benzodiazepinas tienen diferentes afinidades por estos sitios de unión, es por ello que también se menciona la gran diversidad de respuestas farmacológicas en las diferentes especies. El receptor metabotrópico GABA_B, se encuentra acoplado a proteínas G (Barret, 2003; Fish *et al.*, 2008; Olkkola y Ahonen, 2008; Riss *et al.*, 2008). Los receptores de las benzodiazepinas se encuentran ubicados principalmente en la corteza cerebral y menor porcentaje en el hipotálamo, cerebelo, cerebro medio, hipocampo, médula oblonga y médula espinal (Reves *et al.*, 1985).

Midazolam ejerce su acción uniéndose a lugares específicos de los receptores GABA_A, de esta manera mejora su afinidad por sus receptores, permitiendo la apertura de canales de Cl⁻, entrada de éste y así hiperpolarización de la membrana neuronal postsináptica ejerciéndose efectos ansiolíticos, sedativos, entre otros. Midazolam, y en general las benzodiazepinas, no actúan en los receptores GABA_B (Cheng *et al.*, 2002; Riss *et al.*, 2008). Por otro lado, midazolam parece inhibir la recaptación y el metabolismo del GABA, aumentando sus niveles en el espacio

sináptico y así existen mayores posibilidades de unión a los receptores GABA, generando por este medio sus efectos farmacológicos (Rioja, 2004).

a.4. Efectos en SNC

La mayor concentración de receptores GABA_A se encuentra en la corteza cerebral y pocos receptores son encontrados fuera del SNC, es por ello que los mayores efectos se dan a nivel central y son pocos los efectos que se producen en otros órganos (Reves *et al.*, 1985; Riviere y Papich, 2009). La depresión del SNC derivada de la administración de midazolam no se puede considerar como un estado anestésico verdadero. Sin embargo, los efectos de midazolam son dosis-dependientes, a dosis bajas tiene efectos ansiolíticos y anticonvulsiantes, mientras que a dosis más altas produce sedación y amnesia y se necesitan dosis elevadas para producir hipnosis (Dugdale, 2010).

Estudios en ratas y en monos ardilla, demostraron que el efecto ansiolítico de midazolam se produce probablemente a partir del aumento de la acción del neurotransmisor inhibitorio glicina a nivel de los cuerpos mamilares del hipotálamo (Reves *et al.*, 1985; Rioja, 2004). Aunque algunos autores señalan que se debe a su efecto depresor en el sistema reticular (Dugdale, 2010), al actuar sobre subunidades $\alpha 2$ y $\alpha 5$ de los receptores GABA_A (Olkola y Ahonen, 2008).

Su efecto sedativo, de amnesia anterógrada y anticonvulsinante parece estar mediado a través de su acción sobre la subunidad $\alpha 1$ de los receptores GABA_A (Olkola y Ahonen, 2008). El efecto amnésico de midazolam, ha sido demostrado en humanos y en ratas; sin embargo, no existen estudios de esta propiedad en primates no humanos (Rioja, 2004). Aunque midazolam produce sedación en primates a través de la depresión del sistema límbico, no produce analgesia (Seymour y Duke-Novakovski, 2007; Fish *et al.*, 2008).

Por otro lado, midazolam parece tener la capacidad de reducir la tasa de consumo metabólico de oxígeno cerebral y el flujo sanguíneo cerebral, sin afectar la relación entre éstos. De esta manera tiene la propiedad de reducir los casos de hipoxia cerebral (Reves *et al.*, 1985; Rioja, 2004, Riviere y Papich, 2009).

a.5. Efectos cardiovasculares

Midazolam, a dosis clínicas, tiene mínimos efectos sobre el sistema cardiovascular. Asimismo, los cambios hemodinámicos parecen no ser dosis-dependientes, por lo que posee un amplio

margen de seguridad (Rioja, 2004; Maddison, 2008). Los cambios que puede producir midazolam son: leve disminución en la presión sanguínea, gasto cardíaco y resistencia vascular periférica y leve aumento de frecuencia cardíaca. (Rioja, 2004; Sawyer, 2007; Maddison *et al.*, 2008).

a.6. Efectos respiratorios

Los efectos de midazolam sobre el sistema respiratorio, son similares al cardiovascular, siendo mínimos a dosis clínicas. Sin embargo, parecen ser dosis-dependiente y se puede volver significativos al ser usado conjuntamente con otros agentes sedativos o anestésicos (Rioja, 2004; West *et al.*, 2007). Puede producir depresión respiratoria que se relaciona a una depresión directa del centro de control respiratorio en el SNC (Reves *et al.*, 1985). Asimismo, midazolam puede producir apnea, que es acentuada cuando se emplea conjuntamente con opioides. Otro efecto que parece tener es una leve disminución en la saturación de oxígeno; sin embargo, éste no se mantiene en el tiempo y no ha sido completamente demostrado (Reves *et al.*, 1985; Rioja, 2004).

a.7. Efectos músculo-esqueléticos

Midazolam posee efectos depresores sobre la médula espinal, aunque parece tener algún efecto en los centros supraespinales. A nivel de la médula espinal, actúa específicamente sobre las unidades α -2 de los receptores GABA_A de las motoneuronas, generando de esta manera relajación muscular (Rioja, 2004; Olkkola y Ahonen, 2008). A dosis bastante altas, puede ejercer acción mediante su unión a subunidades α 3 de los receptores GABA_A (Rioja, 2004).

Midazolam, y en general las benzodiacepinas, suelen emplearse junto a un anestésico disociativo (ketamin, tiletamina), ya que este último no provee de relajación muscular (Riviere y Papich, 2009).

2.6.4. ANTAGONISTAS ALFA 2 ADRENÉRGICOS

En Medicina Veterinaria, los antagonistas alfa 2 adrenérgicos frecuentemente empleados y de uso aprobado son: yohimbina, tolazolina y el atipamezol (Aantaa, 2000; Riviere y Papich, 2009). Su uso es recomendable, ya que revierte los efectos de los agonistas α 2 adrenérgicos (Sumano y Ocampo, 2006; Dugadale, 2010).

a. Yohimbina

Químicamente yohimbina es 17 α -hidroxiyohimban-16 α -ácido carboxílico-metilester (Sumano y Ocampo, 2006). Es un α -2 antagonista moderadamente selectivo, con una selectividad de unión a receptores α 1: α 2 de 1:40, pudiendo variar de 10 hasta 100 dependiendo de la especie (Aantaa, 2000; Sawyer, 2007). Por lo que su uso sólo es recomendado para revertir los efectos de xilacina, mas no de medetomidina ni de dexmedetomidina (Aantaa, 2000; West *et al.*, 2007)

El mecanismo por el que yohimbina ejerce su acción es a través de su unión a receptores α 2 adrenérgicos (no se une a receptores de imidazol), de esta manera permite la liberación de neurotransmisores excitatorios (norepinefrina y noradrenalina) tanto a nivel central como periférico y aumentando la actividad de éstos (Aantaa, 2000). Revertiendo el efecto de sedación, ansiolisis, relajación muscular, entre otros producidos por xilacina (Fish *et al.*, 2008; Welsh, 2009).

Sin embargo, no todos los efectos son revertidos a la misma dosis, siendo la sedación revertida a las dosis normalmente empleadas y se requiere dosis más elevadas para antagonizar los efectos cardiorespiratorios (Hall *et al.*, 2001; Maddison *et al.*, 2008). En cuanto a los efectos en el sistema cardiovascular, yohimbina, tiende a aumentar la presión arterial sanguínea (Aantaa, 2000; Sawyer, 2007).

La dosis de yohimbina es recomendada en un décimo de la dosis de xilacina en mg/kg, siendo la vía IM la más recomendada (Sawyer, 2007; Maddison *et al.*, 2008). Sin embargo, se debe considerar que la dosis de yohimbina puede variar de acuerdo a la dosis y el tiempo transcurrido tras la administración del agonista (Hall *et al.*, 2001).

Algunos efectos adversos, han sido observados tras la administración de yohimbina tales como excitación, temores musculares y en algunos casos hipersalivación y vómitos (Bonsu, 2004; West *et al.*, 2007; Maddison, 2008). Asimismo, la vía más recomendable es la IM, ya que se ha observado que tras la administración IV rápida causa hipotensión y taquicardia (Maddison, 2008).

2.6.5. ANTAGONISTAS BENZODIACEPÍNICOS

a. Flumazenil

Uno de los agentes antagonistas benzodiazepínicos empleados es el flumazenil, éste es un antagonista benzodiazepínico competitivo específico (Fish *et al.*, 2008; Zanettini *et al.*, 2014).

El mecanismo por el que flumazenil ejerce su acción es a través de la unión a los receptores GABA, específicamente en el sitio de unión de las benzodiazepinas, de esta manera inhibe los efectos centrales (sedación, relajación muscular, ansiolisis y amnesia) producido por los agonistas benzodiazepínicos (West *et al.*, 2007; Maddison, 2008).

El antagonismo competitivo de flumazenil hace referencia a su elevada habilidad de unirse a los receptores después que los agonistas (midazolam, diazepam, entre otros) se han disociado de éstos (Ilkiw *et al.*, 2002). Asimismo, si es que no hay presencia de benzodiazepinas, flumazenil no ejerce ningún efecto sobre los receptores, lo que lo hace un fármaco seguro ya que no causa complicaciones adicionales (Ilkiw *et al.*, 2002; Maddison, 2008).

La dosis requerida de flumazenil es dependiente de múltiples factores tales como: especie, la dosis de benzodiazepina empleada y la vía de administración, que puede ser IM o IV (Ilkiw *et al.*, 2002; Fish *et al.*, 2008; Dugdale, 2010). El metabolismo de flumazenil se da a nivel hepático (Adams, 2001; Dugdale, 2010).

La información que se tiene de su uso en primates es escasa, la mayoría de la información está basada en estudios con personas (Hall *et al.*, 2001; Ilkiw *et al.*, 2002; West *et al.*, 2007). En animales se han realizado estudios en perros y gatos. Un estudio en canes determinó que una dosis entre 0.075–0.1 mg/kg es efectiva para revertir los efectos de sobredosis de midazolam (1mg/kg). Sin embargo, dosis de 0.001 y 0.005 mg/kg, resultaron no ser eficaces en gatos (Ilkiw *et al.*, 2002). En primates es poca la información que se tiene del empleo de flumazenil; sin embargo, se han empleado dosis de 0.025 mg/kg vía IV (Silverman, 2006).

El tiempo de acción de flumazenil se ha estimado entre 1 hora a 3 horas en humanos, lo cual hace necesario el empleo de infusiones continuas para evitar reactivación de midazolam, ya que el tiempo de acción de éste es mayor (Ilkiw *et al.*, 2002; Zanettini *et al.*, 2014). En gatos, el tiempo de eliminación de flumazenil fue rápido, ya que a pesar de haberse empleado dosis altas de éste, el tiempo de recuperación fue similar a cuando se emplearon dosis un poco más bajas (Ilkiw *et al.*, 2002).

2.7. ESTUDIOS EN PRIMATES NO HUMANOS

Los primates no humanos han sido uno de las primeras especies en ser sometidos a investigaciones científicas, por su gran afinidad filogenética con los humanos (Fortman *et al.*, 2002; Fish *et al.*, 2008), lo que hacía necesario el empleo de drogas anestésicas para lograr inmovilizarlos, de forma que su manipulación sea más segura (Miranda, 2012; Unwi *et al.*, 2014).

Dentro de los anestésicos empleados, ketamina ha sido empleada como único agente anestésico en primates desde el año 1970 (Fish *et al.*, 2008), por su amplio margen de seguridad, el cual ha sido demostrado experimentalmente empleando dosis de hasta 250 mg/kg en monos ardilla (*Saimirisciureus*), sin causar muerte de alguno de los animales (West *et al.*, 2007).

En general, el rango de dosis recomendado para ketamina varía entre 5 y 40 mg/kg, existiendo variaciones en cuanto al tamaño de los animales, ya que pequeñas especies requieren dosis más altas que especies de mayor tamaño (Bonsu, 2004; West *et al.*, 2007). Es así que para primates de menor tamaño, cuyo peso es menor a 1 kg (tales como los *Saguinus* spp.), la dosis varía entre 15 y 20 mg/kg, para primates de no más de 20 kg, las dosis recomendadas varían entre 10-15 mg/kg y de 5-10 mg/kg para grandes primates (con un peso mayor a 25 kg) (Cracknell, 2006; Silverman, 2006; Miranda *et al.*, 2011).

Por otro lado, el empleo de ketamina como único agente anestésico presenta varias desventajas, tales como pobre relajación muscular, despertar intranquilo, dolor en el sitio de inyección, entre otros; y su uso sin asociarlo a otros fármacos (agentes tranquilizantes, sedantes o relajantes) se está dejando de lado en la actualidad (Fahlman, 2005; Espinoza, 2012).

El uso de ketamina asociado a un agonista $\alpha 2$ adrenérgico, ha demostrado un efecto sinérgico entre ambas drogas, lo cual permite disminuir las dosis de cada fármaco, lograr un mejor grado de sedación, relajación muscular y analgesia, etc.; lo que se traduce en una mayor seguridad durante el período anestésico (Bonsu, 2004; Sawyer, 2007; Maddison, 2008; Miranda *et al.*, 2011). Asimismo, los agonistas $\alpha 2$ adrenérgicos poseen antagonistas, que pueden ser empleados para revertir los efectos de sedación y permitir un menor tiempo de recuperación y un despertar más tranquilo (Maddison, 2008).

Dentro de los agonistas $\alpha 2$ adrenérgicos empleados en la inmovilización de primates se encuentra xilacina, medetomidina y dexmedetomidina, estas dos últimas drogas han sido empleadas en especies como: *Callithrix jacchus* (Bakker *et al.*, 2013), *Cebus* sp. (Vinueza, 2012), *Leontopithecus chrysomelas* (Selmi *et al.*, 2004), *Macaca* sp. (Lee *et al.*, 2010), *Saguinus midas* (Vogel *et al.*, 2001), entre otros. Sin embargo, en Sudamérica la accesibilidad a agonista α -2 adrenérgico más avanzados como medetomidina o dexmedetomidina resulta difícil y en un elevado costo, es por ello que se prefiere el uso de fármacos con menor costo y de fácil obtención en el mercado, tales como xilacina (Miranda *et al.*, 2011).

Las dosis de xilacina empleadas en primates varían desde 0.5 a 2 mg/kg independientemente del tamaño del animal (Carpenter, 2005; Miranda *et al.*, 2011). En primates de la especie *Callithrix* se ha empleado ketamina entre 15 y 22 mg/kg asociado a xilacina a dosis entre 1-1.5 mg/kg de manera segura (Silverman, 2006).

Por otro lado, el empleo de un anestésico disociativo junto con una benzodiacepina, está más relacionado al empleo de tiletamina-zolazepam, el cual se comercializa en conjunto como Telazol® y Zoletil®. Esta asociación permite la inmovilización de especies de gran tamaño tales como gorilas o chimpancés. Sin embargo también ha sido empleado en monos *Alouatta seniculus* (Agoramoorthy y Rudran, 1994), *Saguinus* spp. y *Cebuella pygmaea*, en estas dos últimas especies se presentaron inconvenientes como largos periodos de recuperación e incluso mortalidad (Santos *et al.*, 1999; Espinoza, 2012), por lo que no resulta seguro para la inmovilización de pequeños primates.

En cuanto a la asociación ketamina/midazolam, ha sido utilizada en *Callithrix* sp., las dosis administradas fueron de 10 mg/kg de S(+) ketamina y 1 mg/kg de midazolam, el cual tuvo buenos resultados para la inmovilización de esta especie (Furtado *et al.*, 2010). Asimismo Fish *et al.* (2008), recomienda dosis entre 15 y 22 mg/kg de ketamina y 1 y 1.5 mg/kg de midazolam. Esta combinación también ha sido empleada en primates del género *Macaca* sp. a dosis de 1 mg/kg y 8 mg/kg de midazolam y ketamina, respectivamente (Lee *et al.*, 2010).

La asociación de un agente disociativo, un agonista α_2 adrenérgico y una benzodiacepina (tiletamina/medetomidina/zolacepam), también ha sido empleado en orangutanes, macacos y gibones, permitiendo que las dosis a administrar sean reducidas (Fahlamn *et al.*, 2006; Fahlman, 2008), lo cual es de gran ventaja para pequeños primates, en los no se pueden administrar grandes volúmenes.

En relación a los fármacos antagonistas, algunas instituciones que mantienen fauna en cautiverio, emplean yohimbina a dosis estándar de 0.13 mg/kg, en primates no humanos (Gamble y Backues, 2006). Las características de yohimbina para revertir xilacina, ha sido particularmente útil en animales silvestres, en donde periodos prolongados de sedación pueden ser fatales (Hall *et al.*, 2001).

En el Perú, podemos destacar los estudios de Gozalo (1985) y Alfonso (2014) en *Aotus* sp., quienes emplearon asociaciones de ketamina y xilacina, permitiendo adecuada inmovilización. Asimismo, Alfonso (2014), evaluó una asociación de un anestésico disociativo, un agonista alfa

2 adrenérgico y una benzodiacepina, ketamina-xilacina-midazolam. Siendo sus resultados referenciales para inmovilización química de *Aotus* sp.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. LUGAR DE ESTUDIO

El presente estudio se llevó a cabo en las instalaciones del Centro de Reproducción y Conservación de Primates No Humanos (CRCP) del Instituto Veterinario de Investigaciones Tropicales y de Altura (IVITA), ubicado en el Km 2.5 de la Av. Quiñones, ciudad Iquitos, región Loreto, Perú.

3.2. MATERIALES DE TRABAJO

Materiales de sujeción:

Mallas con aro

Vari Kennels

Caja de madera (40 cm x 40 cm x 40 cm)

Guantes de látex

Materiales de monitorización anestésica:

Fichas de monitoreo anestésico

Cronómetros (kk-613D, Kenko, Argentina)

Estetoscopio neonatal (Litmann®, Alemania)

Termómetro digital

Monitor multiparámetro de uso veterinario (VS 2000V, uBox, China)

Agentes de inmovilización química:

Clorhidrato de xilacina (Dormil-Xyl 2, Agroveter Market, Perú)

Maleato de midazolam (Midanex, AC Farma, Perú)

Clorhidrato de ketamina (Imalgene 1000, Merial, Francia)

Clorhidrato de yohimbina (Yohimbine Vet up, Richmond, Argentina)

Flumazenil (Flumazil, Cristália, Brasil)

Otros materiales:

Jeringas de 1 ml

Alcohol 96°

Algodón y gasa

Hisopos convencionales

Balanza digital

Ungüento oftálmico (Terramicina, Pfizer, EE.UU.)

Bolsas de agua caliente

Termómetro ambiental

Material biológico: Se emplearon 9 primates no humanos adultos clínicamente sanos del género *Saguinus* spp. (2 *Saguinus fuscicollis* y 7 *Saguinus mystax*) mantenidos CRCP Estación IVITA-Iquitos. Sus datos se detallan en el cuadro 1:

Cuadro 1: Datos de los individuos participantes en la evaluación de tres protocolos de inmovilización química reversible

Nº	Edad	Peso (kg)
1	Adulto	0.462
2	Adulto	0.372
3	6 años	0.460
4	6 años	0.566
5	6 años	0.350
6	6.5 años	0.528
7	6.5 años	0.676
8	6 años	0.642
9	7 años	0.704
Promedio peso		0.529±0.13

3.3. METODOLOGÍA DE TRABAJO

3.3.1. Contención física

Para realizar la contención del animal (realizada únicamente por personal capacitado y experimentado de la CRCP-IVITA Iquitos), primero se capturó al individuo en su ambiente,

introduciendo una malla con aro e intentado que el animal entre en dicha malla. Éste procedimiento se realizó lo más rápido posible para disminuir al mínimo el estrés en el animal (Christman, 2010; Unwi *et al.*, 2014). Una vez capturado el animal se trasladaba al área de trabajo, el cual se encontraba a una distancia menor a 10 metros.

Para la manipulación directa del animal, se siguió la metodología de contención física descrita por West *et al.* (2007) y Espinoza (2012) para primates menores de 1 kg, en el que la cabeza del animal se sujeta con el pulgar y el índice a nivel de la mandíbula; los miembros anteriores son llevados detrás de la espalda del animal y son sujetados por los otros tres dedos del manipulador. De tal manera que los miembros posteriores son sujetados con ayuda de la otra mano.

En el área de trabajo, el animal fue contenido físicamente y colocado en una bolsa de tela (50 cm x 50 cm) que fue cerrada por tracción y amarrado en uno de sus extremos. La bolsa fue introducida dentro de un contenedor metálico cilíndrico para realizar el pesaje del animal en una balanza digital; el peso del contenedor y de la bolsa de tela fue tarado y restado del peso total indicado en la balanza. Luego del pesaje, la bolsa fue sacada del contenedor y el individuo fue sujetado por el manipulador, siguiendo el método de contención física que se describió anteriormente. La parte de los miembros posteriores del animal quedaron totalmente libres y expuestos para la aplicación de los fármacos (Figura 6).

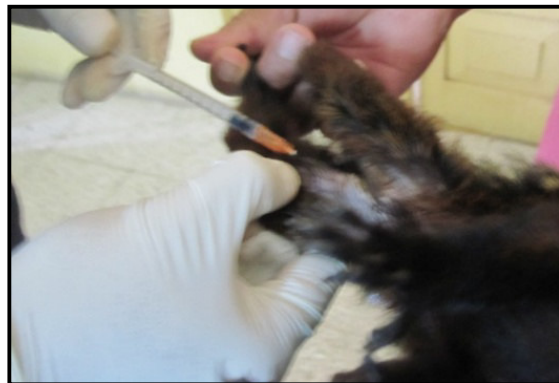


Figura 6: Administración de fármacos en el músculo semimembranoso

Después de la administración de los fármacos anestésicos, el animal fue introducido en una caja de madera (40 cm x 40 cm x 40 cm), la cual tenía un espacio de 15 cm x 10 cm cubierto con malla (Figura 7), que proporcionaba una adecuada ventilación y permitía realizar las observaciones (tomar datos de tiempo de inmovilización) de tal manera que se redujo el estrés en el animal.



Figura 7: Caja de madera para observación de *Saguinus* spp.

3.3.2. Protocolos anestésicos

Se emplearon tres protocolos de inmovilización química, los cuales se muestran en el cuadro 2:

Cuadro 2: Protocolos de inmovilización química reversible

Protocolo	KX	KM	KXM
Dosis (mg/kg)	Ketamina 15 Xilacina 2	Ketamina 15 Midazolam 2	Ketamina 10
			Xilacina 1
			Midazolam 1
Antagonista (mg/kg)	Yohimbina 0.12	Flumazenil 0.005	Yohimbina 0.12
			Flumazenil 0.005

3.3.3. Programa de trabajo

Cada animal fue anestesiado con todos los protocolos (KX, KM, KXM), con un intervalo de 8 días entre protocolos, tiempo de “wash out” (Passie *et al.*, 2003; Henke *et al.*, 2005; Sinner y Graf, 2008; Ølberg, comunicación personal). El trabajo se iniciaba a primeras horas de la mañana de manera que se evitaba las elevadas temperaturas de la tarde.

3.3.4. Inmovilización química de *Saguinus* spp.

Después del pesaje de cada ejemplar, se procedía a calcular los volúmenes correspondientes a cada fármaco de acuerdo al peso corporal obtenido, los cuales eran mezclados en una sola jeringa de tuberculina (1 ml) (Selmi *et al.*, 2004; Henke *et al.*, 2005). Para la aplicación de la inyección se desinfectaba el área y se aplicaba la inyección en el músculo semimembranoso (Henke *et al.*, 2005; Tranquili *et al.*, 2007; Miller y Fowler, 2015).

Una vez administrados los fármacos, se colocaba al animal en la caja de madera para observarlo y contabilizar el tiempo de inducción. El tiempo de inducción, fue considerado desde la aplicación de los anestésicos hasta la inmovilización completa y ausencia a estímulos externos, la cual a su vez fue evaluada mediante presión manual aplicada en la cola y falanges de los miembros posteriores (Selmi *et al.*, 2004; Lee *et al.*, 2010; Bakker *et al.*, 2013). A partir de ese momento se consideró segura la manipulación directa del animal e inició del período de inmovilización y la toma de datos que son explicados posteriormente.

Al finalizar el período de inmovilización química, se procedió a la aplicación de los agentes antagonistas vía intramuscular, en los músculos semimembranosos. Dependiendo del protocolo empleado en cada caso, se aplicó yohimbina en los protocolos que utilizaron xilacina y, flumazenil en los protocolos que utilizaron midazolam (Maddison, 2008). Yohimbina y flumazenil, en el protocolo KXM, fueron colocados en jeringas separadas (Carpenter, 2005; Silverman, 2006).

Posteriormente, cada animal fue colocado en un Vari Kennel, lo cual permitía observar a través de rejillas y contabilizar el tiempo de recuperación; considerado como el tiempo desde la aplicación del antagonista hasta que el animal se mantiene de pie por al menos 10 segundos y pueda caminar de manera segura (Bakker *et al.*, 2013). La medición de los tiempos (inducción y recuperación) se realizaron haciendo empleo de un cronómetro calibrado y un único evaluador.

3.3.5. Monitorización de parámetros fisiológicos en *Saguinus* spp.

Una vez que el animal era inmovilizado de manera segura, se le retiraba de la caja de madera y se le colocaba en la mesa de trabajo, momento a partir del cual se iniciaba el monitoreo de las constantes fisiológicas con intervalos de 5 minutos entre cada toma de datos por un tiempo total de aproximadamente 30 minutos (tiempo de inmovilización), hasta la aplicación de los fármacos antagonistas (Selmi *et al.*, 2004; Lee *et al.*, 2010).

Los parámetros fisiológicos incluyeron frecuencia cardíaca (FC), frecuencia respiratoria (FR), saturación de oxígeno (SpO₂), presión sanguínea no invasiva sistólica (PS), diastólica (PD) y media (PM) y temperatura corporal (TC), éstos se realizaron siguiendo las recomendaciones del

Colegio Norteamericano de Anestesiólogos Veterinarios (ACVA, 1995; Fish *et al.*, 2008; Welsh, 2009).

La FC, SpO₂ y las presiones arteriales no invasivas fueron medidas empleado un monitor multiparamétrico de uso veterinario VS 2000V (Figura 8). Un sensor de pulsioximetría, que se conectaba directamente al monitor, fue colocado en la lengua de los animales, permitiendo obtener de manera constante datos de la FC y de SpO₂ (Figura 9). Cabe resaltar que para corroborar la FC proporcionada por el monitor, la FC se auscultaba y contabilizaba con un estetoscopio por quince segundos y se multiplicaba por cuatro, para luego comparar el resultado con la medición proporcionada por el monitor. No se observó una variación mayor al 10% entre estas mediciones.

La presión arterial no invasiva (sistólica, diastólica y media) fue medida empleando un dispositivo oscilométrico automatizado no invasivo con brazalete número 3, que se colocaba en la base de la cola o a nivel de la región femoral en cada individuo. El monitor fue programado para que mida la presión arterial cada 5 minutos de manera automática.

La frecuencia respiratoria fue determinada por observación directa de los movimientos torácicos inspiratorios por un período de 15 segundos y multiplicada por cuatro. Para la medición de la TC se empleó un termómetro digital que fue colocado en el recto de los animales por un período de 1 minuto por cada toma.



Figura 8: Monitor multiparamétrico veterinario VSV 2000



Figura 9: Individuo *Saguinus* spp. durante el período de inmovilización

3.3.6. Evaluación de calidad anestésica

La calidad de los períodos de inducción, inmovilización y recuperación fueron evaluadas durante todo el procedimiento que cada uno de los tiempos implicaba. Para ello se empleó la escala descrita en el Cuadro 3,

Cuadro 3: Sistema de puntuación para evaluar la calidad de inducción, inmovilización y recuperación (tomado de Bakker *et al.*, 2013)

Evaluación	Calidad	Características
1	Buena	Ausencia de vocalizaciones, lamido o estornudos. Sin incremento de atención hacia el sitio de inyección, sin actividad muscular involuntaria/incoordinada
2	Satisfactoria	Algunas vocalizaciones y/o actividad muscular involuntaria o incoordinada. Lamido compulsivo, estornudos, incomodidad en el sitio de inyección (terminando máximo a los cinco minutos).
3	No satisfactoria	Forcejeo violento/no se logró la inmovilización, graves molestias en el lugar de inyección (aumento de la atención hacia el sitio de inyección por más de 5 minutos), vómitos, lamido compulsivo, estornudos, actividad muscular involuntaria

3.3.7. Evaluación de profundidad anestésica

Los parámetros para la profundidad anestésica, que en este estudio incluyeron reflejos (palpebral y podal) y miorelajación (tono muscular en la mandíbula, movimientos espontáneos y manipulación de los miembros), fueron evaluados empleando las características descritas en el cuadro 4 (Lee *et al.*; 2010). En este estudio no se hizo la medición del grado analgésico, ya que los protocolos empleados buscan realizar inmovilización química, la cual no implica eventos dolorosos (el máximo dolor que se ejercerá será el de una inyección) (Unwin *et al.*, 2014; Miller y Fowler, 2015).

- Los movimientos espontáneos fueron evaluados mediante observación directa de cualquier movimiento de cualquier parte del cuerpo, durante el procedimiento de inmovilización (Selmi *et al.*, 2004; Lee *et al.*, 2010).
- La evaluación del reflejo podal se realizó haciendo presión manual entre los dedos del miembro posterior y observando la respuesta que se daba. El mismo grado de presión fue aplicado a cada uno de los animales (Tranquili *et al.*, 2007; Lee *et al.*, 2010).
- La evaluación del palpebral se realizó haciendo uso de un hisopo y aplicando un pequeño toque a nivel del cantus medial del ojo (Welsh, 2009).



Figura 10: Evaluación de reflejo palpebral

- La evaluación del tono muscular que fue realizada abriendo la mandíbula del animal y cuantificado de acuerdo al grado de resistencia o tono que se percibía (Welsh, 2009; Lee *et al.*, 2010).
- La evaluación de la respuesta a la manipulación se realizó levantando un miembro del animal y dejando que éste caiga sobre la mano del evaluador (Lee *et al.*, 2010) (Figura 11)



Figura 11: Evaluación de manipulación de miembros

Cuadro 4: Sistema de puntuación para la evaluación de la profundidad anestésica durante el periodo de inmovilización (tomado de Lee *et al.*, 2010)

Evaluación	Movimientos espontáneos	Reflejo podal	Reflejo palpebral	Tono muscular	Manipulación de miembros
1	Movimiento intenso de miembros anteriores o posteriores	Retirada y flexión exacerbada	Parpadeo exacerbado y movimiento de otra parte corporal (cabeza, etc)	Tono mandibular incrementado	Movimiento exacerbado de miembros y otras partes corporales
2	Temblor de manos o pies, movimientos faciales	Retirada y flexión inmediata	Parpadeo normal	Tono normal	Retirada inmediata
3	Sin movimiento	Sin movimiento	Sin movimiento	Sin tono	Sin respuesta

Terminado el tiempo de inmovilización (aproximadamente después de 30 minutos), se procedió a retirar el pulsioxímetro y el esfigmomanómetro oscilométrico, se aplicaron las dosis correspondientes de los antagonistas y se dejaba reposar a los animales en los vari-kennels hasta su completa recuperación, luego del cual fueron trasladados a sus respectivos ambientes por personal del CRCP-IVITA Iquitos.

3.3.8. Consideraciones éticas

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética y Bienestar animal (CEBA) de la Facultad de Medicina Veterinaria de la UNMSM (Constancia de Autorización Ética N° 2014-)

3.3.9. Análisis de datos

Para el análisis se calcularon estadísticos de tendencia central (media aritmética e intervalo de confianza) y de dispersión (desviación estándar). Los datos obtenidos fueron analizados por el programa Stata 10.1. Se utilizó la prueba de Shapiro Wilk para la determinación de normalidad de los valores, para luego aplicar las pruebas comparativas de ANOVA y Kruskal-Wallis en caso de ser datos que siguieran la distribución normal o no, respectivamente (Morales, 2012; Mc Donald, 2014). En aquellas situaciones en que se rechazó la hipótesis nula y se concluyó que al menos una de las medias o medianas fue diferente, se realizó pruebas *post test* para precisar entre qué protocolos había diferencia significativa. Se realizó prueba de Bonferroni como *post test* de ANOVA, y prueba de Comparaciones múltiples con rangos medios como *post test* de Kruskal-Wallis (Mc Donald, 2014; Ríus *et al.*, 2014). Para el caso de la calidad y profundidad anestésica se empleó, la prueba de Fisher exacto (Martínez, 2001). Todos los análisis fueron realizados empleando un nivel de significancia de 0.05.

IV. RESULTADOS

4.1. Tiempo de inducción y recuperación

Los animales inmovilizados con el protocolo KX, tuvieron menor tiempo de recuperación ($p < 0.05$), que los inmovilizados con los protocolos KM y KXM (Cuadro 5)

Cuadro 5: Tiempo (minutos) de inducción y recuperación en *Saguinus* spp. inmovilizados con tres protocolos de inmovilización química (media \pm desviación estándar)

Protocolo	Tiempos (minutos)	
	T. inducción	T. recuperación
KX	4.36 \pm 1.74	23.97 ^a \pm 10.72
KM	4.34 \pm 1.27	77.08 ^b \pm 31.47
KXM	3.78 \pm 1.23	66.62 ^b \pm 20.28

^{a,b} Superíndices diferentes dentro de filas son estadísticamente diferentes ($p < 0.05$)

4.2. Calidad de inducción, inmovilización y recuperación

No se encontró asociación ($p > 0.05$) entre las proporciones de las calidades de inducción e inmovilización entre cada uno de los protocolos. Sin embargo, sí se encontró asociación ($p < 0.05$) entre la calidad de recuperación del protocolo KM con los protocolos KM y KXM (Cuadro 6).

Cuadro 6: Frecuencia de las calidades de inducción, inmovilización y recuperación con tres protocolos de inmovilización química en *Saguinus* spp. (%)

Protocolo	Calidad de inducción %			Calidad de inmovilización %			Calidad de recuperación %		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
KX	88.9	11.1	0	87.5	12.5	0	88.9 ^a	11.1 ^a	0
KM	77.8	22.2	0	77.8	22.2	0	12.5 ^b	87.5 ^b	0
KXM	88.9	11.1	0	100	0	0	66.7 ^a	33.3 ^a	0

^{a,b} Superíndices diferentes dentro de filas indican diferencia estadísticamente significativa (p<0.05)

4.3. Profundidad anestésica

No se encontró asociación (p>0.05) en la proporción de las calificaciones de los parámetros para profundidad anestésica, tales como movimientos espontáneos, reflejo podal, reflejo palpebral, tono o tensión muscular y manipulación de miembros (Cuadro 7) entre los protocolos KX, KM, KXM.

Cuadro 7: Frecuencia de movimientos espontáneos, reflejo podal, reflejo palpebral, tono muscular y manipulación de miembros con tres protocolos de inmovilización química en *Saguinus* spp.

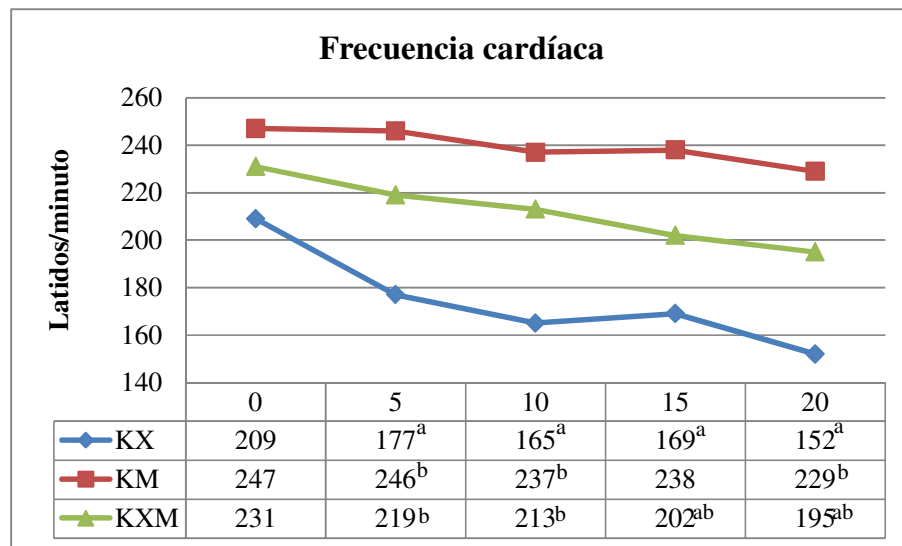
Protocolo	Movimientos espontáneos %			Reflejo podal %			Reflejo palpebral %			Tono muscular %			Manipulación %		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
KX	33.3	0	34.8	0	0	37.5	66.7	75	20	50	100	27.3	33.3	33.3	33.3
KM	66.7	100	26.1	100	0	25	33.3	25	35	50	0	31.8	66.7	29.2	33.3
KXM	0	0	39.1	0	0	37.5	0	0	45	0	0	40.9	0	37.5	33.3

^{a,b} Superíndices diferentes dentro de filas son estadísticamente diferentes (p<0.05)

4.4. Frecuencia cardíaca (FC)

Los animales inmovilizados con los protocolos KM y KXM presentaron mayor FC ($p<0.05$) que aquellos inmovilizados con el protocolo KX a los 5 y 10 minutos de evaluación. Asimismo, los animales inmovilizados con el protocolo KM tuvieron mayor FC ($p<0.05$) que los del protocolo KX, en los minutos 15 y 20 (Cuadro 8). En el cuadro 8 se muestra la variación media de las frecuencias cardíacas durante la inmovilización en los diferentes tiempos (0, 5, 10, 15 y 20) para los tres protocolos.

Cuadro 8: Frecuencia cardíaca (media \pm desviación estándar) en *Saguinus* spp., en los diferentes tiempos de medición empleando tres protocolos de inmovilización química.



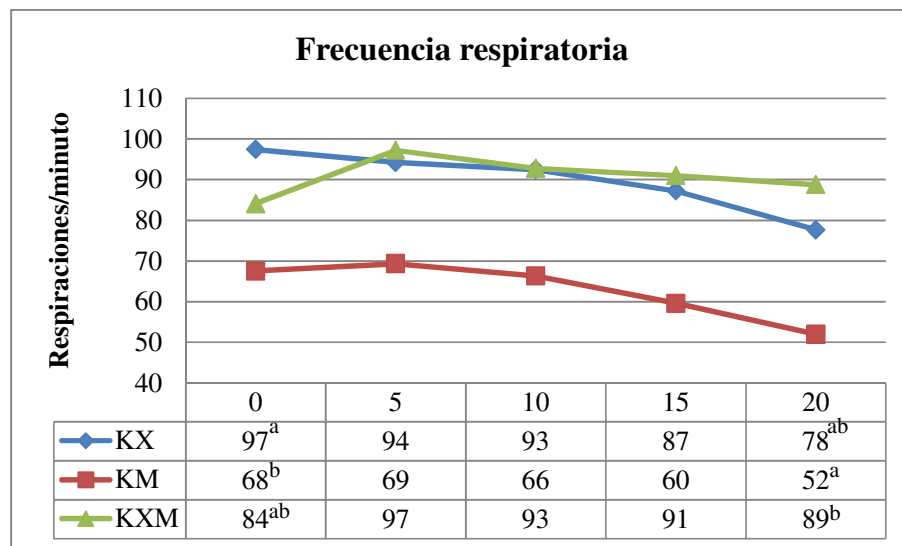
^{a,b} Superíndices diferentes dentro de filas indican diferencia estadísticamente significativa ($p<0.05$)

Asimismo, no se observó diferencia estadísticamente significativa ($p>0.05$) entre cada uno de los tiempos de medición (minuto 0, 5, 10, 15 y 20) dentro de un mismo protocolo, excepto en el protocolo KX, donde se encontró diferencia significativa ($p<0.05$) entre el minuto 0 y el minuto 20.

4.5. Frecuencia respiratoria (FR)

En el minuto 0, los animales inmovilizados con el protocolo KX presentaron mayor FR ($p<0.05$), comparado con el protocolo KM. Asimismo, en el minuto 20, la FR fue mayor ($p<0.05$) en los animales del protocolo KXM comparado con el protocolo KM (Cuadro 9). En el cuadro 9 se muestra la variación media de las frecuencias respiratorias durante la inmovilización en los diferentes tiempos (0, 5, 10, 15 y 20) para los tres protocolos.

Cuadro 9: Frecuencia respiratoria (media \pm desviación estándar) en *Saguinus* spp., en los diferentes tiempos de medición empleando tres protocolos de inmovilización química.



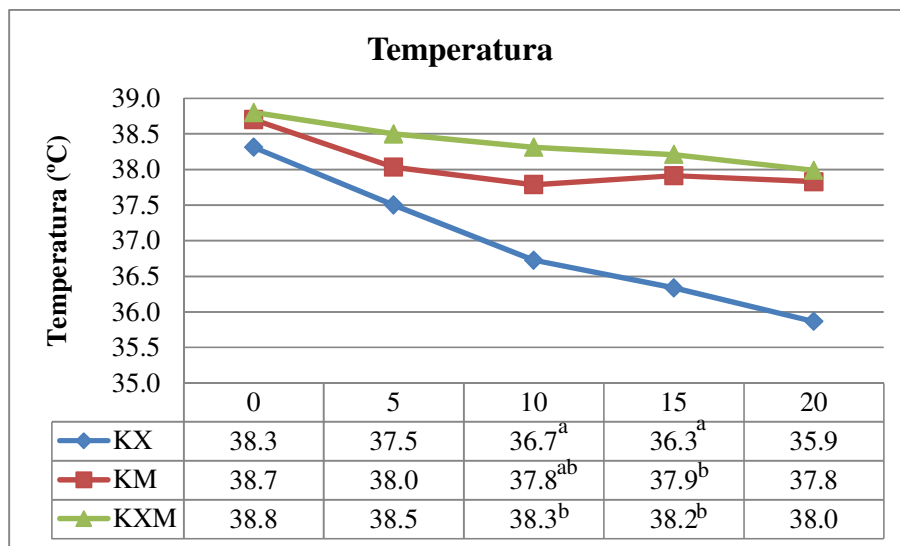
^{a,b} Superíndices diferentes dentro de filas indican diferencia estadísticamente significativa ($p<0.05$)

Asimismo, no se observó diferencia estadísticamente significativa ($p>0.05$) entre cada uno de los tiempos de medición (minuto 0, 5, 10, 15 y 20) dentro de un mismo protocolo.

4.6. Temperatura corporal (T)

En el minuto 10, los animales inmovilizados con el protocolo KXM presentaron mayor T ($p<0.05$) que los del protocolo KX. Asimismo, en el minuto 15, los animales inmovilizados con el protocolo KX presentaron menor T ($p<0.05$), que los inmovilizados con los protocolos KM y KXM. (Cuadro 10). En el cuadro 10 se muestra la variación media de las temperaturas durante la inmovilización en los diferentes tiempos (0, 5, 10, 15 y 20) para los tres protocolos.

Cuadro 10: Temperatura corporal (media \pm desviación estándar) en *Saguinus* spp., en los diferentes tiempos de medición empleando tres protocolos de inmovilización química.



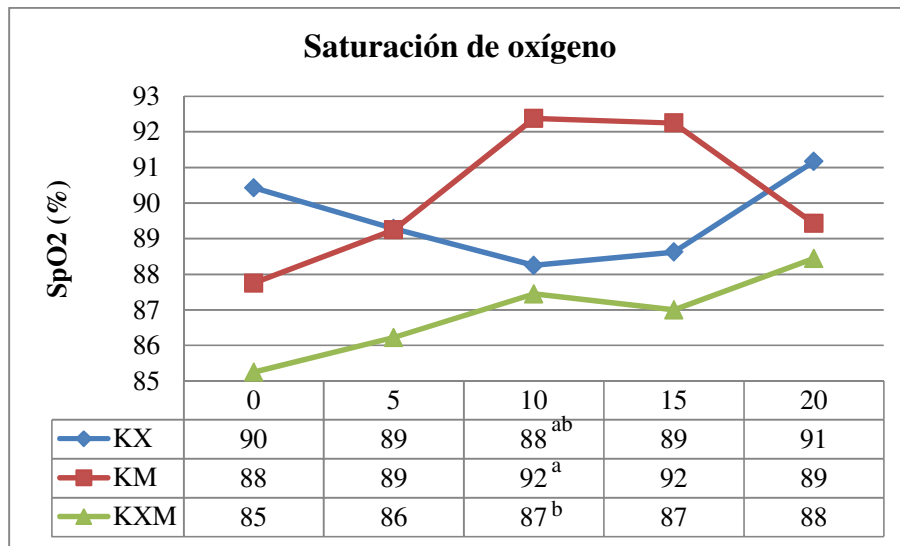
^{a,b} Superíndices diferentes dentro de filas indican diferencia estadísticamente significativa ($p<0.05$)

Asimismo, no se observó diferencia estadísticamente significativa ($p>0.05$) entre cada uno de los tiempos de medición (minuto 0, 5, 10, 15 y 20) dentro de un mismo protocolo, para los protocolos KM y KXM. En el caso del protocolo KX, la T en el minuto 0, fue significativamente mayor ($p<0.05$) que a los 15 y 20 minutos.

4.7. Saturación de oxígeno (SpO₂)

Los animales inmovilizados con el protocolo KM presentaron una mayor SpO₂ ($p<0.05$) que los que fueron inmovilizados con el protocolo KXM (Cuadro 11). En el cuadro 11 se muestra la variación media de SpO₂ durante la inmovilización (0 a 20 minutos) para los tres protocolos.

Cuadro 11: Saturación de oxígeno (media \pm desviación estándar) en *Saguinus* spp., en los diferentes tiempos de medición empleando tres protocolos de inmovilización química.



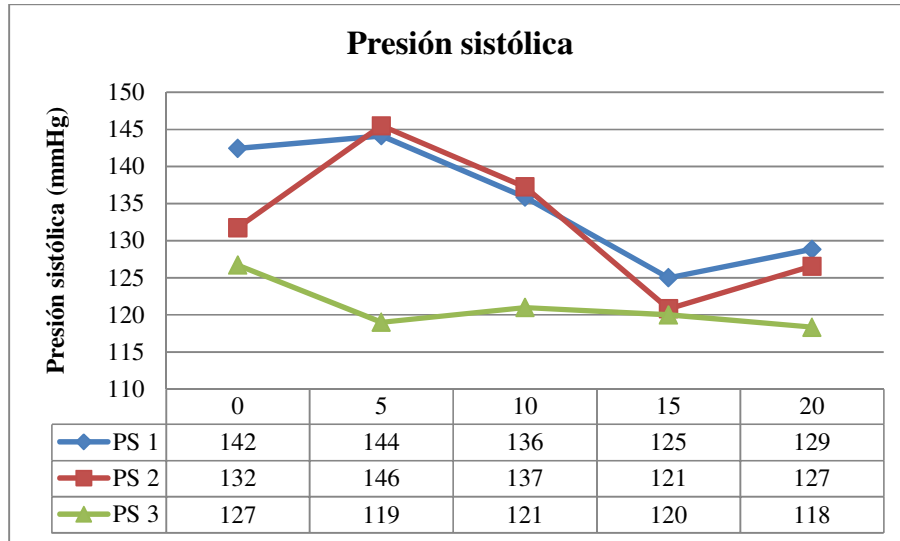
^{a,b} Superíndices diferentes dentro de filas indican diferencia estadísticamente significativa ($p<0.05$)

Asimismo, no se observó diferencia estadísticamente significativa ($p>0.05$) entre cada uno de los tiempos de medición (minuto 0, 5, 10, 15 y 20) dentro de un mismo protocolo.

4.8. Presión sistólica (PS)

No se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p>0.05$) entre protocolos para la presión sistólica (Cuadro 12). En el cuadro 12 se muestra la variación media de PS durante la inmovilización (0 a 20 minutos) para los tres protocolos.

Cuadro 12: Saturación de oxígeno (media \pm desviación estándar) en *Saguinus* spp., en los diferentes tiempos de medición empleando tres protocolos de inmovilización química.



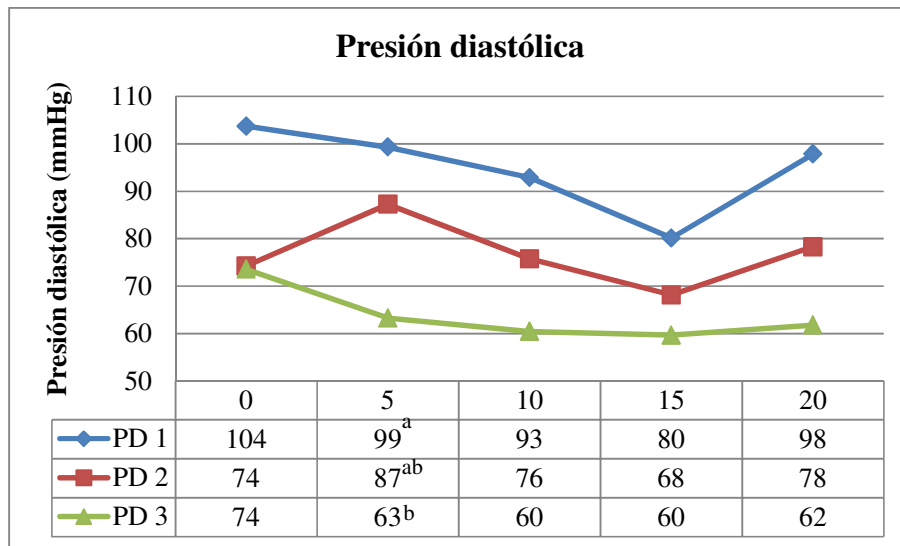
^{a,b} Superíndices diferentes dentro de filas indican diferencia estadísticamente significativa ($p<0.05$)

Asimismo, no se observó diferencia estadísticamente significativa ($p>0.05$) entre cada uno de los tiempos de medición (minuto 0, 5, 10, 15 y 20) dentro de un mismo protocolo.

4.9. Presión diastólica (PD)

Los animales inmovilizados con el protocolo KX presentaron mayor PD ($p<0.05$) que los animales del protocolo KXM, en el minuto 5 (Cuadro 13). En el cuadro 13 se muestra la variación media de PD durante la inmovilización (0 a 20 minutos) para los tres protocolos.

Cuadro 13: Presión diastólica (media \pm desviación estándar) en *Saguinus* spp., en los diferentes tiempos de medición empleando tres protocolos de inmovilización química.



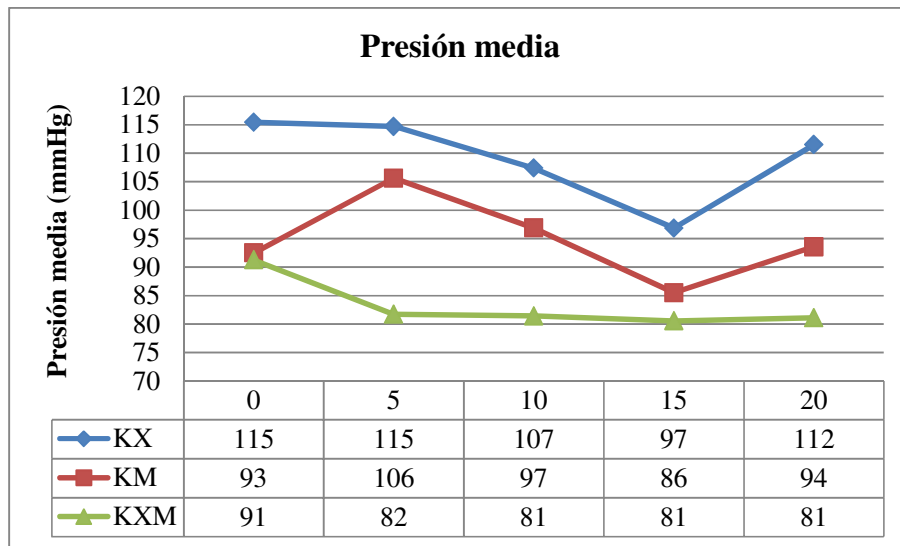
^{a,b} Superíndices diferentes dentro de filas indican diferencia estadísticamente significativa ($p<0.05$)

Asimismo, no se observó diferencia estadísticamente significativa ($p>0.05$) entre cada uno de los tiempos de medición (minuto 0, 5, 10, 15 y 20) dentro de un mismo protocolo.

4.10. Presión media (PM)

No se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p>0.05$) entre protocolos para la presión media (Cuadro 14). En el cuadro 14 se muestra la variación media de PM durante la inmovilización (0 a 20 minutos) para los tres protocolos.

Cuadro 14: Presión media (media \pm desviación estándar) en *Saguinus* spp., en los diferentes tiempos de medición empleando tres protocolos de inmovilización química.



^{a,b} Superíndices diferentes dentro de filas indican diferencia estadísticamente significativa ($p<0.05$)

Asimismo, no se observó diferencia estadísticamente significativa ($p>0.05$) entre cada uno de los tiempos de medición (minuto 0, 5, 10, 15 y 20) dentro de un mismo protocolo.

V. DISCUSIÓN

Los estudios realizados de inmovilización química en primates del género *Saguinus* spp. son escasos, pudiéndose destacar el de Vogel *et al.* (2001) en *Saguinus midas*, quien empleó la asociación ketamina-medetomidina. Asimismo, también se debe mencionar los estudios realizados en *Leontopithecus* sp., *Macaca* sp. y *Callithrix* sp. (Selmi *et al.*, 2004; Fahlman, 2008; Lee *et al.*, 2010; Bakker *et al.*, 2013). Sin embargo, en estos estudios se emplean fármacos más avanzados y de difícil acceso en nuestro medio como medetomidina o dexmedetomidina. El presente estudio es uno de los pocos en *Saguinus* spp., en el que se evalúan tres protocolos empleando asociaciones de ketamina, xilacina y/o midazolam.

No se observó diferencia significativa ($p > 0.05$) en el tiempo de inducción entre ninguno de los protocolos de inmovilización química empleados. Asimismo, los tiempos de inducción promedio para cada protocolo fueron menores a 5 minutos. Estos tiempos fueron menores a los reportados por Vinueza (2012) en monos *Cebus* sp., quien empleó la asociación ketamina-xilacina, resultando en un tiempo de inmovilización promedio de 11.7 minutos. Sin embargo, fueron mayores que los reportados para *Macaca* sp., *Leontopithecus* sp. y *Callithrix* sp. en los que el tiempo de inmovilización o inducción fueron entre dos y tres minutos, cuando fueron inmovilizados empleando ketamina-medetomidina, ketamina-dexmedetomidina y ketamina-medetomidina, respectivamente (Selmi *et al.*, 2004; Lee *et al.*, 2010; Bakker *et al.*, 2013).

Los menores tiempos de inducción en los estudios que emplearon ketamina y un agonista α -2 adrenérgico más avanzado tales como medetomidina (Bakker *et al.*, 2013) o dexmedetomidina (Selmi *et al.*, 2004; Vinueza, 2012), podrían estar relacionado a la mayor afinidad que presentan estos fármacos por los receptores $\alpha_1:\alpha_2$ (1:1600 y 1:1620, respectivamente), comparados con

xilacina (1:160) (Fahlman, 2008; Dugdale, 2010; Vinueza, 2012), de esta manera ejercen un efecto más potente y rápido (Adams, 2001; Fahlman, 2008, Dugdale, 2010).

El tiempo de inducción, también parecen estar relacionados a las dosis de los agentes anestésicos o tranquilizantes empleados, tal y como lo demuestra el estudio de Vogel *et al.* (2001) en *Saguinus midas*, en el que a dosis más elevadas de un agonista α -2 adrenérgico, el tiempo de inducción disminuyó significativamente. En nuestro estudio, las dosis empleadas (para ketamina y xilacina) se encuentran dentro de los rangos reportados, pudiendo considerarse los tiempos aceptables (West *et al.*, 2007; Miranda *et al.*, 2011, Espinoza, 2012). Por otro lado, hay autores que concuerdan en que es un efecto producido por cada individuo de acuerdo a su metabolismo basal, condición corporal, estado de salud, entre otros (Adams, 2001; Hall *et al.*, 2001; West *et al.*, 2007).

Si bien no se observó diferencia significativa ($p>0.05$) entre los tiempos de inducción, el tiempo promedio en el protocolo KXM es menor comparado con los otros dos protocolos, este menor tiempo podría ser explicado por el efecto sinérgico al asociar una benzodiacepina y un agonista α -2 adrenérgico, lo que permite un tiempo de acción más rápido (Bol *et al.*, 2000; Fahlman *et al.*, 2006; Hendrick *et al.*, 2008).

Durante un proceso de inmovilización, el tiempo de recuperación debe ser el más corto posible, ya que permite que el animal se reincorpore lo más pronto a su grupo social y sea capaz de alimentarse (Tranquili *et al.*, 2007; Bakker *et al.*, 2013). En el presente estudio, sólo el tiempo de recuperación del protocolo KX puede ser considerado corto (período menor a 30 minutos), siendo los tiempos del protocolo KM y KXM, moderadamente prolongados (períodos mayores a 50 minutos) (Hayama *et al.*, 1989; Arcila *et al.*, 2005; Bakker *et al.*, 2013; Unwin *et al.*, 2014).

El tiempo de recuperación en el protocolo KX, fue más prolongado que el reportado por Vogel *et al.* (2001) en *Saguinus* spp. que emplearon asociaciones de ketamina-medetomidina, pero más corto que el reportado para *Callithrix* sp., en los que empleó ketamina-medetomidina (Bakker *et al.*, 2013), cabe mencionar que en ambos estudios se empleó como antagonista atipamezol (un antagonista α -2 adrenérgico aproximadamente 80 veces más selectivo que yohimbina) (Aantaa, 2000; Fish *et al.*, 2008). Asimismo, el tiempo fue similar a lo reportado en monos *Cebus* sp. en los que se empleó dos protocolos ketamina-xilacina y ketamina-dexmedetomidina (Vinueza, 2012) y ligeramente más corto que en *Leontopithecus* sp. inmovilizados con ketamina-dexmedetomidina (Selmi *et al.*, 2004); en ambos estudios no se empleó antagonista. Así, observamos que los resultados encontrados son muy variables, pudiendo depender de múltiples factores, tales como la dosis de los anestésicos empleados (Naccarato y Hunter, 1979; Vogel *et al.*, 2001), la dosis y el antagonista empleado (Rosenblum

et al., 1991; Sun *et al.*, 2003), estado de salud del animal (Adams, 2001; Hall *et al.*, 2001) e incluso se menciona un efecto de la temperatura corporal (Pottie *et al.*, 2007).

La dosis de yohimbina es recomendada a la décima parte de la dosis de xilacina en mg/kg, en animales menores; sin embargo, en animales silvestres existen muchas variaciones (Sawyer, 2007; Maddison *et al.*, 2008). Por ejemplo en macacos, se emplearon dosis entre 0.5 y 1 mg/kg de yohimbina (Hayama *et al.*, 1989), en grandes primates entre 0.125 y 0.25 mg/kg (West *et al.*, 2007), en monos ardilla entre 0.05 y 0.4 mg/kg (Roseblum *et al.*, 1991). En el presente estudio, la dosis de yohimbina empleada (0.12 mg/kg), parece haber tenido efecto sobre un menor tiempo de recuperación, ya que Sun *et al.* (2003), determinó en macacos un tiempo de recuperación aproximado de 70 minutos al asociar ketamina y medetomidina, sin emplear un antagonista. Así, observamos que en el presente estudio empleando yohimbina, el tiempo de recuperación fue menor (23.97 min).

El protocolo KM produjo un tiempo de recuperación más prolongado que lo reportado para *Callithrix* sp. en los que se empleó ketamina-midazolam (Furtado *et al.*, 2010), pero más corto que los reportados en *Alouatta seniculus* (Agoramoorthy y Rudran, 1994) y *Saguinus* spp. (Santos *et al.*, 1999). En dichos estudios se emplearon asociaciones de tiletamina-zolazepam; sin embargo, en ninguno de estos estudios se empleó el antagonista flumazenil.

Los prolongados tiempos de recuperación para los protocolos KM y KXM, pueden estar relacionados a las bajas dosis de los antagonistas (principalmente relacionado al flumazenil), ya que para la mayoría de primates neotropicales, la dosis no ha sido bien establecida (Selmi *et al.*, 2004; Cracknell, 2006). Asimismo, las dosis de midazolam podrían haber sido elevadas (Carpenter, 2005) lo que contribuyó a un mayor tiempo de sedación; sin embargo, fueron basados en estudios de Lee *et al.* (2010), en los que empleando dosis de 1 mg/kg, no se logró una adecuada inmovilización en *Macaca* sp.. Asimismo, se sabe especies pequeñas o de menor tamaño requieren dosis más elevadas, ya que su metabolismo es mayor (Carpenter, 2005, Tranquili *et al.*, 2007).

Miller y Fowler (2015), reportan dosis entre 0.02 y 0.1 mg/kg de flumazenil en inmovilizaciones con ketamina-midazolam en grandes primates, también se han reportado dosis de 0.025 mg/kg vía IV (Silverman, 2006). Sin embargo, en humanos, se emplean dosis de 0.005 mg/kg (Ma *et al.*, 2009). En el presente estudio, la dosis de flumazenil empleada (0.005mg/kg), que fue basada en estudios en humanos, pudo haber sido subestimada, no teniendo efecto alguno sobre midazolam, produciéndose así un tiempo prolongado de recuperación. Cabe mencionar, que el tiempo de acción del flumazenil es más corto que el de las benzodiacepinas,

pudiendo ser metabolizado más rápido que el midazolam y producirse efectos resedativos, prolongando aún más el tiempo de recuperación (Ilkiw *et al.*, 2002; Zanettini *et al.*, 2014).

En el estudio de Spolti *et al.* (2013) en *Alouatta* sp., los animales que fueron inmovilizados con la asociación ketamina-tramadol-midazolam alcanzaron un mayor grado de sedación que se mantuvo también por un mayor tiempo; asimismo, su tiempo de recuperación fue más prolongado (150 ± 42 min), que en los animales en los que se empleó tiletamina-zolazepam (73 ± 20 min). Estos resultados difieren a los reportados por Selmi *et al.* (2004) en *Leontopithecus* sp. anestesiados con ketamina-dexmedetomidina a diferentes dosis, en donde los animales que presentaron menor profundidad anestésica, no tuvieron menores tiempos de recuperación. El presente estudio, concuerda con lo reportado por Selmi *et al.* (2004), ya que aunque se observó que el tiempo de recuperación del protocolo KX fue estadísticamente más corto que los protocolos KM y KXM, no se encontró que los animales inmovilizados con el protocolo KX tuvieran estadísticamente mayor profundidad anestésica.

Los valores normales de los parámetros fisiológicos en animales silvestres son casi imposibles de obtener. Incluso en animales pequeños como los tamarinos, en los que se puede emplear restricción física, ésta no resulta efectiva, ya que los niveles elevados de estrés, alteran los valores normales (Reinhardt *et al.*, 1995; Selmi *et al.*, 2004; Miranda, 2012).

Un estudio en monos *Callithrix*sp. de vida libre empleando una técnica de telemetría, determinó que su FC media varía entre 204 y 256 latidos por minuto (Schnell y Wood, 1995) y de 250 latidos por minuto en monos ardilla anestesiados con ketamina (Furtado *et al.*, 2010). Sin embargo, estudios más actuales han establecido un rango entre 200 y 300 latidos por minuto en primates pequeños, tales como los *Saguinus* spp. (West *et al.*, 2007; Espinoza, 2012).

En el protocolo KX, se observó un descenso de la FC del 15% hacia el minuto 5 y una disminución de aproximadamente 35% hacia el minuto 20. La disminución de la FC hasta el minuto 5 puede ser considerada normal, ya que se reporta como descensos que no superen al 20% empleando agonistas α -2 adrenérgicos. Sin embargo, la disminución al minuto 20 resulta ser moderada (Vogel *et al.*, 2001). La bradicardia es un efecto común tras la administración de agonistas α -2 adrenérgicos, la cual se produce como resultado de la acción del reflejo vagal y una disminución en la liberación de norepinefrina del sistema nervioso simpático, por lo que la disminución de la FC fue un hallazgo esperado (Murrell y Hellebrekers, 2005; Vinueza, 2012).

La disminución de la FC en el protocolo KX del presente estudio, es concordante con estudios similares, en los que se emplearon anestésicos disociativos asociados a agonistas α -2

adrenérgicos realizados en *Aotus* sp., *Cebus* sp., *Saguinus* sp., *Callithrix* sp., entre otros (Gozalo, 1985; Vogel *et al.*, 2001; Lee *et al.*, 2010; Vinuesa, 2012; Alfonso, 2014).

La FC en el protocolo KM fue mayor que en los protocolos KX y KXM y, se mantuvo siempre dentro del rango fisiológico normal (West *et al.*, 2007; Espinoza, 2012). Sin embargo, hubo una disminución de aproximadamente 7% del minuto 0 al 20, la cual no fue significativa. Siendo los resultados del presente estudio similares a los reportados en macacos, en el que la FC se mantuvo dentro del rango fisiológico (Lee *et al.*, 2010).

Se sabe que midazolam tiene mínimos efectos sobre el sistema cardiovascular (Rioja, 2004; Maddison, 2008; Welsh, 2009). Sin embargo, ketamina tiende a incrementar la FC (Adams, 2001; López y Sánchez, 2007), por lo que se esperaría que este parámetro aumente, tal y como ha sido observado en estudios en perros (Jacobson y Hartsfield, 1993) y en conejos (Grint y Murison, 2008), anestesiados con asociaciones de ketamina y midazolam. Aunque algunos autores señalan que el estímulo cardiovascular inducido por ketamina puede ser atenuado con la administración de tranquilizantes o sedantes, tales como el midazolam (Greene, 2002; Cruz *et al.* 2009), siendo esta acción observada en *Callithrix* sp. (Furtado *et al.*, 2010) y en el presente estudio.

La FC del protocolo KXM, también se mantuvo dentro del rango fisiológico normal, a excepción de la medición en el minuto 20, en el que hubo una disminución de aproximadamente el 16% (West *et al.*, 2007; Espinoza, 2012), la cual se consideraría dentro del rango normal cuando se emplea un agonista α_2 adrenérgico (Vogel *et al.*, 2001). Asimismo, durante todo el procedimiento la FC tendió levemente a la baja, a pesar de que no se encontró diferencia significativa. Esta tendencia decreciente también ha sido observada en estudios con *Aotus* sp. (Alfonso, 2014), el cual es atribuido principalmente al efecto de xilacina (Fish *et al.*, 2008; Dugdale 2010) y el efecto sinérgico de ésta con midazolam (Bol *et al.*, 2000; Laredo *et al.*, 2001; Hendrick *et al.*, 2008).

La FC del protocolo KX fue menor en comparación al protocolo KXM, a pesar que se esperaba que en este último fuera menor, por el efecto sinérgico que generan midazolam sobre xilacina (Bol *et al.*, 2000; Hendrick *et al.*, 2008); sin embargo, observamos lo contrario. Este efecto posiblemente se debió a que la presión arterial en el protocolo KXM, a pesar que no hubo diferencia significativa, fue menor que la del protocolo KX. De esta manera, la menor presión arterial es detectada por los barorreceptores, que como consecuencia envían señales que generan un aumento de la FC, observada en el protocolo KXM (Flecknell, 2009; Welsh, 2009; Dugdale, 2010).

El rango normal de frecuencia respiratoria (FR) no ha sido reportado para *Saguinus* spp.. Sin embargo, éste puede variar entre 40 y 50 respiraciones por minuto en la mayoría de especies (West *et al.*, 2007; Abee *et al.*, 2014), pudiendo ser mayor en especies más pequeñas (60-80 respiraciones/minuto) (Thornton, 2012), tales como monos ardillas (*Saimiri* sp.), en los que se reportó una frecuencia respiratoria promedio de 70 respiraciones por minuto (Brady, 2000).

En el presente estudio, sólo la FR en el protocolo KM puede ser considerada dentro del rango fisiológico normal, siendo las FR de los protocolos KX y KXM mayores a lo normal, habiéndose producido una leve taquipnea (Brady, 2000; West *et al.*, 2007; Abee *et al.*, 2014).

En el protocolo KX, observamos tendencia a la baja de la FR; sin embargo los valores siempre fueron mayores al rango fisiológico (taquipnea). Estos resultados, son contradictorios a los reportados en *Aotus* sp., *Saguinus* sp., *Leontopithecussp.* y *Cebus* sp., en los que la FR tendió a la baja, pero se mantuvieron dentro del rango fisiológico normal y pocas veces era menor a éste (Gozalo, 1985; Vogel *et al.*, 2001; Selmi *et al.*, 2004; Vinueza, 2012).

Generalmente xilacina produce leve depresión respiratoria mediada por mecanismos centrales (Adams, 2001; Derek, 2009), que puede ser exacerbada al co-administrarla con agentes anestésicos como, ketamina (Greene y Thurmon, 1988; Riviere y Papich, 2009). Asimismo, la aparente taquipnea observada en el presente estudio, podría estar relacionada con la hipoxia leve que se encontró (promedio de 89%) tanto para el protocolo KX como para el KXM; ya que animales con bajos niveles de SpO₂, tienden a aumentar la FR a manera de compensación (Álvarez *et al.*, 2001; Welsh, 2009; Dugdale, 2010). Sin embargo, al evaluar las membranas mucosas se observaron rosadas y el tiempo de llenado capilar fue menor a 2 segundos, esto podría indicar un hallazgo contradictorio; sin embargo, un estudio en neonatos determinó que se requieren valores menores a 85% en la SpO₂ para observar mucosas azuladas (Sasidharan, 2004; Feiner *et al.*, 2007).

La FR en el protocolo KM, se mantuvo dentro del rango fisiológico normal en todas sus mediciones, aunque con cierta tendencia a disminuir, pero sin ser significativa (Brady, 2000); siendo concordante con un estudio realizado en *Callithrix*sp. (Furtado *et al.*, 2010). Asimismo, la disminución de la FR, parece ser dosis-dependiente, siendo mayor al ser usado conjuntamente con otros agentes anestésicos, como se ha reportado en personas, cerdos y ratas (Rioja, 2004; Fish *et al.*, 2008; Olkkola y Ahonen, 2008). La disminución de la FR se relaciona a una depresión directa del centro de control respiratorio en el SNC (Reves *et al.*, 1985).

El rango de temperatura corporal normal en primates pequeños porte oscila entre 38 y 40°C (Espinoza, 2012), pudiendo disminuir fisiológicamente hasta valores de 34°C durante la noche (Vogel *et al.*, 2001).

La temperatura corporal en el protocolo KX, disminuyó por debajo del rango fisiológico normal (Vogel *et al.*, 2001; Espinoza, 2012), produciéndose hipotermia leve a moderada (Miranda, 2012). Estos resultados son similares a estudios realizados en *Aotus* sp., *Saguinus* sp., *Cebus* sp. y *Callithrix* sp.; sin embargo en alguno de estos estudios la hipotermia llegó a ser severa (Gozalo, 1985; Vogel *et al.*, 2001; Vinuesa, 2012; Bakker *et al.*, 2013). Es bien documentado que empleando agonistas α -2 adrenérgicos, la temperatura tiende a disminuir (Reviere y Papich, 2009; Miranda, 2012; Miller y Fowler, 2015), especialmente en pequeños primates como los *Saguinus* spp. que tienen una alto índice de relación masa/superficie corporal. Este efecto se da por disminución en la actividad muscular (ya que los agonistas α -2 adrenérgicos proporcionan un buen grado de relajación muscular) generando menor producción de calor o por un efecto directo sobre el hipotálamo, que es el centro encargado de la termorregulación (Selmi *et al.*, 2004; Littlefield, 2009; Dugdale, 2010). Es por ello, que se recomienda el empleo de lámparas calefactoras o botellas de agua caliente, como métodos de soporte térmico (West *et al.*, 2007; Miller y Fowler, 2015). Asimismo, se debe evitar inmovilizar a los animales en las primeras horas de la mañana o al atardecer, cuando la temperatura ambiental es menor (Vogel *et al.*, 2001).

En el protocolo KM, la temperatura corporal se mantuvo casi dentro del parámetro fisiológico normal (Espinoza, 2012). Se sabe que, ketamina al ser empleada sola, mantiene la temperatura, ya que genera hipertonia muscular y con ello producción de calor (Tranquili *et al.*, 2007; Furtado *et al.*, 2010). Sin embargo, cuando es asociada a agentes que tienen propiedades de relajación muscular, tal como las benzodiacepinas, la temperatura tiende a la baja (Rioja, 2004; Riviere y Papich, 2009). En el presente estudio, sin embargo, la disminución no es significativa y los resultados son similares a los reportados en *Alouattasp.* y *Callithrix* sp. (Furtado *et al.*, 2010; Spolti *et al.*, 2013).

En el protocolo KXM, el promedio de temperaturas corporales sí se mantuvieron dentro del rango fisiológico (Espinoza, 2012). El sinergismo entre xilacina y midazolam, en este caso no produjo una disminución marcada de la temperatura (Bol *et al.*, 2000). Estos resultados son similares a los reportados en orangutanes (Fahlman *et al.*, 2006; Fahlman, 2008) y en otras especies de mamíferos (Curro *et al.*, 2004; Lescano *et al.*, 2014).

En un estudio realizado por Pottie *et al.* (2007), demostró que las bajas temperaturas pueden contribuir a tiempos prolongados de recuperación. Sin embargo, en el presente estudio, a pesar que el protocolo KX presentó temperaturas más bajas, el tiempo de recuperación fue significativamente menor. Esto sugiere que las bajas temperaturas no tuvieron efecto sobre el

tiempo de recuperación, el cual parece estar más relacionado a las dosis de los antagonistas, como se mencionó anteriormente.

El porcentaje de saturación de oxígeno normal en animales sin anestesia debe estar sobre el 95% (Welsh, 2009; Miranda, 2012), pudiendo ser aceptable valores no menores al 90% (Arnemo, 2012). En el caso de animales bajo anestesia, algunos autores consideran como mínimo 85%, dependiendo de las dosis y los fármacos empleados (Unwin *et al.*, 2014). Sin embargo, hay autores que consideran como hipoxia leve a valores entre 90% y 95%, hipoxia moderada entre 85% y 90%, hipoxia severa entre 80% y 85% (pacientes en los cuales es necesario administrar oxigenoterapia), e hipoxia crítica a valores menores al 80% (en estos casos es necesario intubar al paciente y brindar ventilación asistida) (Álvarez, 2001; West *et al.*, 2007; Flecknell, 2009). En el presente estudio los promedios de las SpO₂ se mantuvieron sobre el 85% en todos los protocolos, lo cual podría ser considerado aceptable según Unwin *et al.* (2014); pero también puede ser considerado como hipoxia moderada por otros autores.

Las bajas saturaciones de oxígeno pueden indicar hipoxemia, ya sea por una alteración en el intercambio de gases pulmonares o por hipoventilación. Sin embargo, también puede deberse a lecturas erróneas dadas por el pulsioxímetro a causa de movimientos espontáneos en los animales, luminosidad ambiental, pigmentación del pelaje, piel o de las membranas mucosas, así como un flujo sanguíneo disminuido debido a vasoconstricción (causado por el empleo de agonistas alfa 2 adrenérgicos), hipotensión o hipovolemia (Fahlman *et al.*, 2006; Feiner *et al.*, 2007; Tranquili *et al.*, 2007; Arnemo, 2012).

La baja saturación de oxígeno en los protocolos KX y KXM, podría explicarse por el empleo de xilacina, un agonista α -2 adrenérgico, que produce vasoconstricción periférica, pudiendo generar lecturas erróneas del pulsioxímetro (Arnemo, 2012). Asimismo, también se pudo haber producido hipoxia leve a moderada a nivel sistémico. Los resultados obtenidos son concordantes con los estudios realizados en *Pongo pygmaeus* y *Callitrix* sp. en los que los valores de SpO₂ se encontraron aproximadamente entre 82% y 94% (Fahlman *et al.*, 2006; Fahlman, 2008; Bakker *et al.*, 2013).

En el protocolo KM también se encontró una baja saturación de oxígeno; sin embargo, en este protocolo se empleó midazolam, una benzodiacepina, que no ejerce efectos considerables de vasoconstricción o variaciones en el patrón respiratorio (Rioja, 2004). Estos resultados son concordantes con estudios en ratas y en monos (Rioja, 2004; Alfonso, 2014); sin embargo, los valores de SpO₂ fueron más bajos que los reportados en monos *Alloutta* sp. (Spolti *et al.*, 2013) y en otras especies de mamíferos (Grint y Murison, 2008).

El rango de la presión arterial normal, no ha sido reportado para *Saguinus* sp.. Asimismo, se debe resaltar que fisiológicamente la presión arterial media (PAM), es el parámetro más importante dentro de las presiones arteriales, por representar la presión circulante que determina la perfusión sanguínea a nivel coronario y cerebral (Badiola, 2005; Welsh, 2009).

Tomando como base un estudio en macacos (*Macaca mulatta*) en el que se determinó que la presión arterial sistólica (PAS) varió en un rango entre 114 y 125 mmHg, las presiones observadas en el presente estudio se mantuvieron dentro del rango fisiológico normal en todos los protocolos (Lee *et al.*, 2010). La presión arterial sistólica (PAS), varió entre 95 y 118 mmHg en *Leontophitecus* sp. anestesiados con ketamina y dexmedetomidina, mientras que la presión arterial media (PAM) varió entre 70 y 91 mmHg (Selmi *et al.*, 2004). Asimismo, para la mayoría de especies de mamíferos, se establece un rango entre 60 y 160 mmHg, como los puntos entre hipotensión e hipertensión, respectivamente (Badiola, 2005; Flecknell, 2009; Welsh, 2009).

En el protocolo KX, a pesar que no hubo diferencia significativa entre cada una de las mediciones de la PAM, se observó una tendencia a la baja hasta el minuto 15, subiendo hacia el minuto 20, lo mismo se observó para la PAS y PAD. Asimismo, todos los valores de las presiones siempre se mantuvieron dentro del rango fisiológico normal (Badiola, 2005; Lee *et al.*, 2010). Estudios en *Callithrix* sp. y *Leontophitecus* sp., anestesiados con ketamina y un agonista α -2 adrenérgico, obtuvieron valores de PAM entre 63-93 mmHg y 70-91 mmHg, respectivamente (Selmi *et al.*, 2004; Bakker *et al.*, 2013). Así observamos que los valores encontrados en el presente estudio, son mayores que para esas dos especies; esto puede ser resultado de un efecto propio de la especie o mediciones sobreestimadas relacionadas al empleo del monitor multiparamétrico (Badiola, 2005). Asimismo, en todos los estudios mencionados, también se observó la tendencia a la baja de la presión arterial, esto sería resultado del incremento inicial de presión arterial por acción de xilacina, el cual es detectado por los barorreceptores, y por un mecanismo de reflejo inducen a la disminución de la presión sanguínea (Murrell y Hellebrekers, 2005; Welsh, 2009). A pesar de la tendencia a la baja de la FC hasta aproximadamente el 27%, causada por xilacina, observada en el protocolo KX, esta no tuvo relevancia clínica sobre la presión sanguínea, ya que siempre se encontró dentro del rango fisiológico normal (Lee *et al.*, 2010).

Las presiones en el protocolo KM, también se mantuvieron dentro de los rangos fisiológicos normales. A pesar de que no se encontró diferencia significativa, en la mayoría de mediciones las presiones fueron mayores que las del protocolo KXM, pero menores que las del protocolo KX. Se sabe que el midazolam produce leve disminución de la presión sanguínea (Rioja, 2004;

Sawyer, 2007; Maddison *et al.*, 2008), lo cual fue observado en el presente estudio. Estos resultados son concordantes con los estudios realizados en macacos (Lee *et al.*, 2010).

Las presiones en el protocolo KXM, fueron las menores comparadas con el protocolo KX y KM, a pesar que no hubo diferencia significativa, muy probablemente estos resultados son efecto del synergismo entre xilacina y midazolam, los cuales al ser asociados tienden a potenciar sus efectos (Bol *et al.*, 2000; Maddison *et al.*, 2008). Asimismo, se observó cierta tendencia a la baja, pero los valores de las presiones se mantuvieron dentro del rango normal. Estos resultados difieren a los reportados en orangutanes anestesiados con tilatamina-medetomidina-zolazepam, en los que se observó que algunos animales tuvieron un PAS menor a 80 mmHg, llegando a presentar hipotensión (Falhman *et al.*, 2006).

En el presente estudio se siguieron las recomendaciones para la medición de la presión arterial, empleando un esfigmomanómetro oscilométrico (Barriola, 2005). Asimismo, el ancho del manguito fue del 40% de la circunferencia de la cola o de la pierna del animal en estudio (Barriola, 2005; Tranquili *et al.*, 2007). Sin embargo, este método tiene la desventaja de estimar los valores reales hasta en 20 mmHg menos, comparado con los valores obtenidos con técnicas directas (Lee *et al.*, 2010). Asimismo, la subestimación puede verse acentuada cuando se emplean agonistas α -2 adrenérgicos, ya que inducen vasoconstricción periférica (Selmi *et al.*, 2004). Es así que, los valores obtenidos con los protocolos que empleaban xilacina (protocolos KX y KXM), podrían haber sido subestimados.

En el protocolo KX, un animal no se llegó a inmovilizar completamente, posiblemente éste fue un efecto individual (Adams, 2001; Hall *et al.*, 2001; West *et al.*, 2007), como ha sido también observado en los estudios de Bakker *et al.* (2013) y Selmi *et al.* (2004). Asimismo, los demás animales presentaron una buena calidad de inducción y recuperación. Estos resultados, difieren con los estudios de Bakker *et al.* (2013) en *Callithrix* sp. (empleando de ketamina y medetomidina), en el que algunos animales presentaron vocalización, salivación o movimientos involuntarios durante el periodo de inducción y recuperación. A pesar de la mayor selectividad de medetomidina frente a xilacina, en el presente estudio el empleo de xilacina brindó buenos resultados en los diferentes períodos (Miranda *et al.*, 2012; Vinuesa, 2012), observando que xilacina atenuó los efectos secundarios de ketamina a las dosis empleadas (Riviere y Papich, 2009; Miranda *et al.*, 2011). En el caso del período de recuperación, nuestros resultados fueron similares a los reportados en *Leontopithecus* sp., *Callithrix* sp. y *Cebus* sp. (Selmi *et al.*, 2004; Lee *et al.*, 2010; Vinuesa, 2012).

En el protocolo KM, 2/9 (22%) animales presentaron estornudos durante la inducción, recibiendo una calificación de 2 (satisfactoria), los demás animales tuvieron una inducción suave y tranquila con calificación 1 (buena). Estos resultados difieren a los reportados en *Callithrix* sp., en los que algunos animales presentaron movimientos involuntarios y lamido compulsivo (Furtado *et al.*, 2010). En cuanto a la calidad de recuperación, sólo 1/9 (11%) animales obtuvo calificación 3, ya que presentó ataxia, estornudos, vomitó y defecó; 7/9 (78%) animales tuvieron calificación 2, ya que presentaron ataxia y estornudos. Siendo, estos resultados, similares a los encontrados en *Allouatta* sp., en los que se empleó una asociación de ketamina-midazolam-tramadol (Aurora *et al.*, 2010), pero diferente a los reportado en *Aotus* sp., ya que en éstos la recuperación fue buena (Alfonso, 2014). La baja calidad de recuperación de este protocolo, pudo haberse debido a un efecto predominante de ketamina durante ese período (Maddison, 2008; Sinner y Graf, 2008), ya que midazolam tiene mínimos efectos en los diferentes órganos y no genera efectos secundarios (Rioja, 2004; Seymou y Duke-Novakovski, 2007).

En el protocolo KXM, 3/9 (33%) animales no se inmovilizaron completamente en los primeros 5 minutos. Sin embargo, en general la inducción fue buena ya que, 8/9 (88%) animales tuvieron una inducción suave y tranquila, mientras que sólo 1/9 (11%) animal presentó vocalizaciones, recibiendo una calificación de 2. Estos resultados son concordantes con los observados en orangutanes (*Pongo pygmaeus*) en los que se empleó una asociación de Tiletamina-zolazepam-medetomidina (Fahlman *et al.*, 2006) y en osos perezosos, en los que se empleó ketamina-xilacina-midazolam (Lescano *et al.*, 2014). La calidad de recuperación no fue buena, ya que 3/9 (33%) animales tuvieron una calificación de 2 (presentaron ataxia, vocalizaciones, estornudos y defecaron), difiriendo a lo reportado en orangutanes (Fahlman *et al.*, 2006). Posiblemente estos resultados se deben a un efecto predominante de ketamina (Maddison, 2008; Sinner y Graf, 2008) por las bajas dosis de xilacina y/o midazolam (Miranda *et al.*, 2011; Alfonso, 2014).

Si bien no existió diferencia significativa en la profundidad anestésica (movimientos espontáneos, reflejo podal, reflejo palpebral, tensión muscular y manipulación de miembros), se observó que los individuos del protocolo KXM, tuvieron la mejor profundidad anestésica, ya que 9/9 (100%) animales tuvieron calificaciones de 3 (buena). Es así que se puede observar el efecto sinérgico entre xilacina y midazolam en lo que respecta a relajación muscular y el atenuar de los reflejos (Bol *et al.*, 2000; Badiola, 2005; Fallhman *et al.*, 2006).

En el protocolo KX, 8/9 (88%) individuos presentaron movimientos espontáneos, es decir, la mayor parte de los animales presentó algún tipo de movimiento corporal durante el período de inmovilización. Esta observación, difiere de lo reportado por Lee *et al.* (2010), en el que

macacos anestesiados con ketamina-medetomidina, no presentaron movimientos durante este período. En el protocolo KM, sólo 2/9 individuos presentaron movimientos espontáneos durante el procedimiento, siendo similar a lo reportado en macacos anestesiados con ketamina-midazolam (Lee *et al.*, 2010). La presencia de movimientos espontáneos puede sugerir un plano anestésico poco profundo (Welsh, 2009; Dugdale, 2010); sin embargo, también se deben tomar en cuenta otros parámetros o respuestas para determinar la profundidad anestésica real. En el caso del protocolo KXM, ningún (0%) animal presentó movimientos espontáneos, siendo éste el óptimo durante un período de inmovilización, ya que permitió realizar las maniobras y procedimientos de forma segura (West *et al.*, 2007; Fish *et al.*, 2008).

El reflejo palpebral estuvo presente en menor o mayor grado en 5/9 (55%) individuos del protocolo KX, siendo diferente a lo reportado en macacos (*Macaca mulatta* y *Macaca fascicularis*) y en *Callithrix* sp., en los que estuvo ausente (Lee *et al.*, 2010; Bakker *et al.*, 2013). En el protocolo KM, el reflejo estuvo ausente en 7/9 (78%) animales, siendo los resultados del presente estudio diferentes al estudio de Lee *et al.* (2010), en el que se observó parpadeo continuo durante el procedimiento. El protocolo KXM, permitió que todos los animales carecieran de reflejo palpebral, siendo nuestros resultados similares a los reportados en *Aotus* sp. (Alfonso, 2014). Cabe mencionar, que tanto el protocolo KXM y en menor medida el KM, permitirían realizar evaluaciones de ojo y realizar pruebas de tuberculina (West *et al.*, 2007; Dugdale, 2010; Miller y Fowler, 2015). Ketamina al ser empleada sola, mantiene los reflejos palpebral y laríngeo, por lo que podemos observar un efecto sinérgico entre xilacina y midazolam para suprimir el reflejo palpebral en el protocolo KXM (Bol *et al.*, 2000; Riviere y Papich, 2009).

El reflejo podal estuvo ausente en todos los animales en los protocolos KX y KXM, mas en el protocolo KM 6/9 (67%) individuos no presentaron dicho reflejo. Los estudios de Selmi *et al.* (2004), Lee *et al.*, (2010) y Bakker *et al.* (2013), en *Leontopithecus* sp., *Macaca* sp. y *Callithrix* sp., respectivamente, son concordantes con los resultados del presente estudio en el protocolo KX. Los resultados del protocolo KM son similares a lo reportado por Furtado *et al.* (2010) en *Callithrix* sp., pero difiere de lo observado por Lee *et al.*, (2010) y Spolti *et al.* (2013) en *Macaca* sp. y *Allouatta* sp., respectivamente; posiblemente esto es resultado de un efecto independiente de la especie (Tranquili *et al.*, 2007; West *et al.*, 2007).

La tensión muscular estuvo ausente en 6/9 (67%) animales y presente en mayor o menor grado en 3/9 animales del protocolo KX, siendo estos resultados similares a lo reportado en *Callithrix* sp. (Bakker *et al.*, 2013). Sin embargo, se encontraron mejores resultados en los estudios de Selmi *et al.* (2004), Lee *et al.* (2010) y Vinuesa (2012), en *Leontopithecus* sp., *Macaca* sp. y

Cebus sp., respectivamente. Posiblemente estos mejores resultados en los estudios mencionados, se debieron al uso de un agonista α -2 adrenérgico más avanzado como medetomidina o dexmedetomidina (West *et al.*, 2007; Alfonso, 2014). En el protocolo KM, 7/9 (78%) de los individuos no presentaron tensión, mientras que los otros 2/9 (12%) tuvieron tensión muscular incrementada. Estos resultados son similares a los de Furtado *et al.* (2010), en *Callithrix* sp. anestesiados con ketamina-midazolam, pero diferente a los reportados por Spolti *et al.* (2013) y Lee *et al.* (2010) en *Alouatta* sp. y *Macaca* sp., respectivamente en donde los resultados fueron mejores. Todos los animales del protocolo KXM carecieron de tensión muscular, siendo estos resultados favorables, ya que permiten realizar las maniobras que se requieran.

Los resultados para la respuesta a la manipulación, fueron similares a los de la tensión muscular en todos los protocolos. Siendo el protocolo KXM el que presentó mayor grado de profundidad anestésica, por ello podemos inferir que el sinergismo entre midazolam y xilacina, contribuye a una mayor profundidad anestésica (Fahlman, 2006; Lescano *et al.* 2014).

VI. CONCLUSIONES

En relación a la evaluación de los tres protocolos de inmovilización química reversible en monos *Saguinus* spp. en cautiverio, se puede concluir lo siguiente:

1. El protocolo KX permitió una adecuada inmovilización química, con un tiempo de recuperación relativamente corto; sin embargo, se debe monitorizar las constantes fisiológicas de manera continua, ya que se observó una tendencia a disminuir durante el procedimiento, siendo la temperatura, el más afectado.
2. Los protocolos KM y KXM permitieron una adecuada inmovilización química y las constantes fisiológicas se mantuvieron dentro del rango fisiológico normal. Sin embargo, los tiempos de recuperación fueron moderadamente prolongados.
3. Ninguno de los protocolos produjo alteraciones en los parámetros fisiológicos que pudieran amenazar la vida del animal durante la inmovilización.

VIII. LITERATURA CITADA

1. **Aantaa R. 2000.** Alpha2-adrenoceptor antagonists. Baillière's Clinical Anaesthesiology. 14 (2): 285-292
2. **Abee CR, Mansfield K, Tardif SD, Morris T. 2012.** Nonhuman Primates in Biomedical Research: Biology and Management. 2ª ed. London: Elsevier. 852 p
3. **Agoramoorthy G, Rudran R. 1994.** Field Application of Telazol (Tiletamine Hydrochloride and Zolazepam Hydrochloride) to Immobilize Wild Red Howler Monkeys (*Alouatta seniculus*) in Venezuela. J Wildlife Diseases. 30 (3): 417-420
4. **Alfonso, JA. 2014.** Evaluación de tres protocolos de contención química reversible en monos nocturnos (*Aotus vociferans*) en cautiverio. Tesis de Médico Veterinario. Lima: Univ. Nac. Mayor de San Marcos. 119 p
5. **Álvarez I, Tendillo F, Burzaco O. 2001.** La ventilación artificial en el perro y el gato. Consulta de Difusión Veterinaria 9 (77): 85-95
6. **Aquino R, Encarnación F. 1994.** Iquitos: Los primates del Perú [Internet], [12 agosto 2007]. Disponible en: <http://www.congreso.gob.pe/comisiones/1999/ciencia/cd/unmsm/unmsm-i2/unmsm-i2-10.htm>
7. **Arcila V, Reyes H, Reyes J, Sánchez F. 2005.** Procedimiento alternativo para premedicación y anestesia de primates (no humanos). Uso de ketamina y halotano. Revista Spei Domus 1(1): 64-67
8. **Arcusa MJ. 2005.** Estudio de toxicidad aguda S(+)-ketamina y RS-ketamina administrada por vía subaracnoidea en conejos. Comparación con lidocaína. Tesis doctoral. Valencia: Univ. de Valencia. 98 p
9. **Arnemo JM, Evans A, Fahlman A. 2012.** Biomedical protocols for free-ranging brown bears, gray wolves, wolverines and lynx. [Internet], [11 setiembre 2014].

Disponible

en:

<http://www1.nina.no/RovviltPub/pdf/Biomedical%20Protocols%20Carnivores%20March%202012.pdf>

10. **Badiola JJ. 2005.** Anestesia veterinaria en animales de compañía. Revista oficial del consejo general de colegios veterinarios de España: 22-26 p
11. **Bairráo E. 2010.** EAZA Husbandry Guidelines for Callitrichidae. 2ª ed. Amsterdam: Beauval Zoo. 218 p
12. **Bakker J, Uilenreef JJ, Pelt ERJ, Brok HPM, Remarque EJ, Langermans JAM. 2013.** Comparison of three different sedative-anaesthetic protocols (ketamine, ketamineme-detomidine and alphaxalone) in common marmosets (*Callithrix jacchus*). BMC Veterinary Research. 9: 113-126
13. **Bicca-Marques JC, Martins V, Fichtner D. 2006.** Ordem Primates. En: Reis NR, Peracchi AL, Pedro WA, Lima IP, eds. Mamíferos do Brasil. 1ª ed. Brasil: Divisão Processos Técnicos de Biblioteca Central da Universidade Estadual de Londrina. p 111-113
14. **Bol CJJ, Vogelaar JPW, Tang JP, Mandema JW. 2000.** Quantification of pharmacodynamics interactions between dexmedetomidine and midazolam in the rat. J Pharmacol Exp Ther 294 (1): 347-355
15. **Bonsu OB. 2004.** Use of the alpha-2-adrenoceptor agonists Medetomidine and Dexmedetomidine in the sedation and analgesia of domestic cats. Tesis de Médico Veterinario. Finlandia: Universidad de Helsinki. 93 p.
16. **Brady AG. 2000.** Research Techniques for the Squirrel Monkey (*Saimiri* sp.). Oxford J 41 (1): 10-18
17. **Branson K. 2001.** Injectable anesthetics. En: Adams RH, eds. Veterinary pharmacology and therapeutics. 8ª ed. Iowa: Blackwell Publishing. p 247
18. **Brown RH, Wagner EM. 1999.** Mechanisms of Bronchoprotection by Anesthetic Induction Agents: Propofol versus Ketamine. J Anesthesiology 90 (3): 822-828
19. **Carpenter JW. 2005.** Exotic animal formulary. 3ª ed Elsevier Saunders. St Louis: 564 p.
20. **Cheng C, Roemer-Becuwe C, Pereira J. 2002.** When Midazolam Fails. J Pain and Symptom Management 23 (3): 256-265
21. **Christman J. 2010.** Physical Methods of Capture, Handling, and Restraint of Mammals. En Kleiman DG, Thompson KV, Baer CK, eds., Wild Mammals in Captivity: Principles and Techniques for Zoo Management. 2ª ed. Chicago: The University of Chicago Press. p 39-48

22. **CITES. 2014.** The Cites Appendices. [Internet], [08 setiembre 2007]. Disponible en: <http://www.cites.org/eng/app/index.php>
23. **Cornick-Seahorn JL. 2001.** Veterinary Anesthesia. 1ª ed. USA: Butterworth-Heinemann. 318 p
24. **Cracknell J. 2006.** Anaesthesia Handbook. Zoological Society of London Veterinary Department. 241 p.
25. **Crowell-Davis S, Murray T. 2006.** Veterinary Psychopharmacology. 1ª ed. Iowa: Blackwell Publishing. 270 p
26. **Cruz JM, Giraldo CE, Fernández EF, Tovar OE. 2009.** Farmacología y uso clínico de la ketamina. Revista CES 4 (1): 68-79
27. **Curro TG, Okeson D, Zimmerman D, Armstrong DL, Simmons LG. 2004.** Xylazine-Midazolam-Ketamine versus Medetomidine-Midazolam-Ketamine anesthesia in captive siberian tigers (*Panthera tigris altaica*). J Zoo and Wild Med 35(3): 320-327
28. **Dugdale A. 2010.** Veterinary Anaesthesia: Principles to Practice. 1ª ed. Iowa: Blackwell Publishing. 392 p.
29. **Espinoza JT. 2012.** Manual de prácticas para la asignatura de clínica de animales de zoológico. Tesis de Medico Veterinario. México: Universidad Nacional Autónoma De México. 226 p
30. **Ezquerria LJ, Vives MA, Uson J. 1992.** Anestesia práctica de pequeños animales. 1ª ed. España: Interamericana Mc Graw-Hill.
31. **Fahlman A. 2005.** Anaesthesia of Wild Carnivores and Primates: Physiological effects and reversibility of medetomidine and dissociative anaesthetics. Tesis de Médico Veterinario. Suecia: Swedish University of Agricultural Sciences. 36 p.
32. **Fahlman A, Bosi EJ, Phil M, Nyman G. 2006.** Reversible anesthesia of Southeast Asian primates with Medetomidine, Zolazepam, and Tiletamine. J Zoo Wildlife Medicine 37(4): 558-561
33. **Fahlman A. 2008.** Advances in Wildlife Immobilisation and Anaesthesia: Clinical and physiological evaluation in selected species. Tesis de doctorado. Suecia: Swedish University of Agricultural Sciences. 69 p.
34. **Feiner JR, Severinghaus JW, Bickler PE. 2007.** Dark skin decreases the accuracy of pulse oximeters at low oxygen saturation: the effects of oximeter probe type and gender. Anesth Analg, 105 (6): 18-23.
35. **Fish R, Brown M, Danneman P, Karas A. 2008.** Anesthesia and analgesia in laboratory animals. 2ª Ed. Elsevier. 656 p.
36. **Flecknell P. 2009.** Laboratory Animal Anaesthesia. 3ª ed. Reino Unido: Elsevier. 300 p

37. **Fortman JD, Hewett TA, Bennett BT. 2002.** The Laboratory Nonhuman Primate. 1 ed. Florida: CRC Press. 288 p.
38. **Furtado MM, Veloso AL, Intelizano TR, Hidalgo R, Gaido SR. 2010.** Comparison of racemic ketamine versus (S+) ketamine when combined with midazolam for anesthesia of *Callithrix jacchus* and *Callithrix penicillata*. J Zoo and Wildlife Medicine 41(3): 389–394
39. **Gamble KC, Backues KA. 2006.** Common chimpanzee (*Pan troglodytes*) preventive veterinary program for zoos. USA: American Associations of Zoo Veterinarians. [Internet], [08 setiembre 2014]. Disponible en: http://www.aazv.org/?page=chimp_prev_health_pr
40. **Garber P.A. 1993.** Seasonal patterns of diet and ranging in two species of tamarin monkeys: Stability versus variability. International J Primatology 14 (1): 145-166.
41. **Geisslinger G, Hering W, Thomann P, Knoll R, Kamp HD, Brune K. 1993.** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ketamine enantiomers in surgical patients using a stereoselective analytical method. Br J Anaesth 70 (6): 666–671
42. **Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, Silvius EN. 2001.** Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. Bayl Univ Med Cent 14 (1): 13–21.
43. **Goodall J, Mittermeier R. 1996.** The Pictorial Guide to the living primates. 1ª ed. New York: Pogonias Press. 263 p
44. **Gozalo A. 1985.** Aspectos clínicos de la asociación de los clorhidratos de ketamina y xilacina en el *Aotus* sp. (musmuqui o mono nocturno). Tesis de Médico Veterinario. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 579-584 p
45. **Graf BM, Vicenzi MN, Martin EMD, Bosnjak ZJ, Stowe DF. 1995.** Ketamine has stereospecific effects in the isolated perfused guinea pig heart. J Anesthesiology 82 (6): 1426-1437
46. **Greene SA, Thurmon JC. 1988.** Xylazine – a review of its pharmacology and use in veterinary medicine. J Vet Pharma Therapeutics 11 (4): 295–313
47. **Greene SA. 2002.** Veterinary anesthesia and pain management secrets. 1ª USA: Elsevier Health Sciences. 369 p
48. **Grint NJ, Murison PJ. 2008.** A comparison of ketamine–midazolam and ketamine–medetomidine combinations for induction of anaesthesia in rabbits. Veterinary Anaesthesia and Analgesia 35 (2): 113–121
49. **Hall LW, Clarke KW, Trim CM. 2001.** Veterinary anesthesia. 10 ed. London: Harcourt Publishers 561 p.
50. **Hayama S, Terazawa F, Suzuki M, Nigi H, Orima HT, Tagawa M, Inagaki H. 1989.** Immobilization with a single dose of ketamine hydrochloride and a combination

- of xylazine hydrochloride-ketamine hydrochloride and antagonism by yohimbine hydrochloride in the japanese monkey (*Macaca fuscata*). 30 (1): 75-79
51. **Hendrickx JFA, Edmond EI, Sonner JM, Shafer SL. 2008.** Is Synergy the Rule? A Review of Anesthetic Interactions Producing Hypnosis and Immobility. I Anes Res Soc 107 (2): 494-506
 52. **Heymann EW. 2000.** Field observations of the golden-mantled tamarin, *Saguinus tripartitus*, on the Rio Curaray, Peruvian Amazonia. Folia Primatológica 71(6): 392-398
 53. **Himmelseher S, Durieux ME. 2005.** Revising a Dogma: Ketamine for Patients with Neurological Injury?. Anesthesia & Analgesia 101 (2): 524-534
 54. **Hirota K, Lambert DG. 1996.** Ketamine: its mechanism(s) of action and unusual clinical uses. Br J Anaesth. 77(4):441-444
 55. **Ilkiw JE, Farver TB, Suter C, McNeal D, Steffey EP. 2002.** The effect of intravenous administration of variable-dose Flumazenil after fixed-dose ketamine and midazolam in healthy cats. J. vet. Pharmacol. Therap. 25 (3): 181–188
 56. **IUCN. 2014.** International Union for Conservation of Nature and Natural Resources. [Internet], [6 setiembre 2014]. Disponible en: <http://www.iucnredlist.org/search>
 57. **Jacobson JD, Hartsfield SM. 1993.** Cardiorespiratory effects of intravenous bolus administration and infusion of ketamine-midazolam in dogs. Am J Vet Res 54 (10): 1714-1714
 58. **Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM. 1999.** Alpha-2 and imidazoline receptor agonists Their pharmacology and therapeutic role. Anaesthesia 54 (2): 146–165
 59. **Laredo F, Cantalapiedra AG. 2001.** Técnicas de anestesia general inyectable TIVA. Consulta Difus Vet 9 (77): 51-61
 60. **Laredo F, Redondo JI, Gomez-Villamandos R, Belda E, Cruz I. 2001.** La preanestesia: analgesia, inmovilización farmacológica, tranquilización y ansiolisis. Consulta Difus. Vet. 77: 37-50
 61. **Lee VK, Flynt KS, Haag LM, Taylor DK. 2010.** Comparison of the Effects of Ketamine, Ketamine–Medetomidine, and Ketamine–Midazolam on physiologic parameters and anesthesia-induced stress in rhesus (*Macaca mulatta*) and cynomolgus (*Macaca fascicularis*) macaques. J American Association Laboratory Animal Science 49 (1): 57-63
 62. **Lemke KA. 2004.** Perioperative use of selective alpha-2 agonists and antagonists in small animals. Can Vet J 45 (6):475–480
 63. **Lescano J, Quevedo M, Baselly L, Fernández V. 2014.** Inmovilización química reversible de corta duración en perezosos de dos dedos (*Choloepus didactylus*) cautivos empleando ketamina, xilacina y midazolam. Rev Inv Vet Perú. 25(2): 171-181

64. **Littlefield, K. 2009.** Husbandry Guidelines for White Fronted Capuchin Monkey. Internet], [21 agosto 2014]. Disponible en: <http://nswfmpa.org/Husbandry%20Manuals/Published%20Manuals/Mammalia/White%20Fronted%20Capuchin.pdf>
65. **López JM, Sánchez C. 2007.** Utilización de ketamina en el tratamiento del dolor agudo y crónico. Rev. Soc. Esp. Dolor 1: 45-65
66. **Ma JD, Lawendy NM, Fullerton T, Snyder PJ, Nafziger AN, Bertino JS. 2009.** Effect of intravenous flumazenil on oral midazolam pharmacokinetics and pharmacodynamics for use as a cytochrome P450 3A probe. Int J Clin Pharmacol Ther. 47(2):111-119
67. **Maddison JE, Page SW, Church DB. 2008.** Small Animal Clinical Pharmacology. 2ª ed. USA: Elsevier Inc. 589 p
68. **Matauschek C. 2010.** Taxonomy, phylogeny and distribution of Tamarins (Genus *Saguinus*, Hoffmannsegg 1807). Tesis de Doctorado en Matemáticas y Ciencias. Alemania: Universidad de Göttingen. 111 p
69. **Matauschek C, Roos C, Heymann EW. 2011.** Mitochondrial Phylogeny of Tamarins (*Saguinus*, Hoffmannsegg 1807) with Taxonomic and Biogeographic Implications for the *S. nigricollis* Species Group. Amer J Physical Anthropology 144 (4): 564–574.
70. **Mayberg TS, Lam AM, Matta BF, Domino KB, Winn HR. 1995.** Ketamine Does Not Increase Cerebral Blood Flow Velocity or Intracranial Pressure During Isoflurane/Nitrous Oxide Anesthesia in Patients Undergoing Craniotomy. J Anesth Analg 81 (1): 84-89
71. **Maze M, Tranquilli W. 1991.** Alpha-2 adrenoceptor agonists: Defining the role in clinical anesthesia. J Anesthesiology 74 (3): 581-605
72. **McKelvey D, Wayne K. 2003.** Manual de anestesia y analgesia veterinaria. 3ª ed. España: Gráfica: Multimedia Ediciones Veterinarias.
73. **Mena JL, Dosantos A, Grocio J, Escobedo M, Aquino R, Peres J. 2007.** Primer registro de *Saguinus fuscicollis melanoleucus* (Miranda Ribeiro, 1912) en la Amazonía peruana. Rev. peru biol. 14 (1): 39-42
74. **Miller RE, Fowler ME. 2015.** Zoo and Wild Animal Medicine. 8ª ed. Missouri: Elsevier Inc. 773p.
75. **Miranda CB, Wolff R, Campos JB, Macedo LC, Silva PC, Magalhães LA, Ferreira ML. 2011.** Contenção farmacológica em primatas não-humanos com emprego de ketamina e xilazina: Uma revisão bibliográfica. PUBVET 5(8) Art. 1045-1069
76. **Miranda MM. 2012.** Anestesia de animais selvagens em cativeiro – Carnívoros e Ungulados. Tesis de Maestría en Medicina Veterinaria. Lisboa: Universidad Técnica de Lisboa. 122 p

77. **Mittermeier RA, Rylands AB, Wilson DE. 2013.** Handbook of the Mammals of the World. 1ª ed. Vol 3. Barcelona: Lynx Edicions
78. **Miyasaka M, Domino E. 1968.** Neuronal Mechanisms of Ketamine-Induced Anesthesia. *Int. J. Neuropharmacol*: 7,557-573
79. **Murrell JC, Hellebrekers LJ. 2005.** Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 32 (3): 117–127
80. **Naccarato EF, Hunter WS. 1979.** Anaesthetic effects of various Ratios of ketamine and xylazine in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Laboratory Animals* 13 (4): 317-319
81. **Olkola KT, Ahonen J. 2008.** Midazolam and Other Benzodiazepines. *Handbook of Experimental Pharmacology* 182: 335-360
82. **Pacheco V, Cadenillas R, Salas E, Tello C, Zeballos H. 2009.** Diversidad y endemismo de los mamíferos del Perú. *Rev. peru. biol.* 16 (1): 5-32
83. **Pacheco V, Cornejo F. 2011.** Estudio de especies CITES de primates peruanos. Perú: Ministerio del Ambiente (MINAM). 219 p.
84. **Passie T, Karst M, Borsutzky M, Wiese B, Emrich HM, Schneider U. 2003.** Effects of different subanaesthetic doses of (S)-ketamine on psychopathology and binocular depth inversion in man. *J Psychopharmacology* 17 (1): 51–56
85. **Pfenninger E, Dick W, Ahnefeld FW. 1985.** The influence of ketamine on both normal and raised intracranial pressure of artificially ventilated animals. [Internet], [13 julio 2014] Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/MED/4065105>
86. **Porter SL. 2005.** Proceedings of the North American Veterinary Conference (NAVC): Restraint and anesthesia of native wildlife [Internet], [11 setiembre 2014]. Disponible en: <http://www.ivis.org/proceedings/navc/2005/tech/032.pdf?LA=1>
87. **Pottie RG, Dart CM, Perkins NR, Hodgson DR. 2007.** Effect of hypothermia on recovery from general anaesthesia in the dog. *Australian Vet J* 85 (4): 158-162
88. **Recich DL, Silvay G. 1989.** Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience. *CAN J ANAESTH* 36 (2): 186-197.
89. **Reinhardt V, Liss C, Stevens C. 1995.** Restraint Methods Of Laboratory Non-Human Primates: A critical review. *Animal Welfare* 4:221-238
90. **Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, Greenblatt DJ. 1985.** Midazolam: Pharmacology and uses. *Anesthesiology* 62 (3): 310-324
91. **Rioja E. 2004.** Efecto de la asociación de dexmedetomidina y midazolam sobre la concentración alveolar mínima de halotano e isoflurano en ratas. Tesis de Doctor en Medicina Veterinaria. Madrid: Universidad Complutense de Madrid. 163 p.
92. **Riviere J, Papich MG. 2009.** Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 9ª ed. USA. Willey-Blackwell. 1463 p

93. **Rosenblum LA, Coplan JD, Friedman S, Bassoff T. 1991.** Dose-response effects of oral Yohimbine in unrestrained primates. *Biol Psychiatry* 29 (7): 647-657
94. **Santos FGA, Salas ER, Bicca-Marques JC, Clegaro-Marques C, Farias EMP. 1999.** Cloridrato de tiletamina associado com cloridrato de zolazepam na tranquilização e anestesia de calitriquídeos (Mammalia, Primates). *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 51 (6): 539-545
95. **Sasidharan, P. 2004.** An approach to diagnosis and management of cyanosis and tachypnea in term infants. *Pediatr Clin N Am* 51: 999– 1021
96. **Sawyer DC. 2007.** The Practice of Veterinary Anesthesia: Small Animals, Birds, Fish and Reptiles. 1^a ed. USA: Teton NewMedia. 366 p.
97. **Schnell CR, Wood JM. 1995.** Measurement of blood pressure and heart rate by telemetry in conscious unrestrained marmosets. *Laboratory Animals* 29: 258-261
98. **Schwedler M, Miletich DJ, Albrecht RF. 1982.** Cerebral Blood Flow and Metabolism Following Ketamine Administration. *Can. J Anaesth Soc*: 29 (3): 222-226
99. **Selmi AL, Mendes GM, Boere V, Cozer LAS, Filho ES, Silva CA. 2004.** Assessment of dexmedetomidine/ketamine anesthesia in Golden-headed lion tamarins (*Leontopithecus chrysomelas*). *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 31 (2):138-145
100. **Shanee S, Shanee N, Allgas-Marchena N. 2013.** Primate Surveys in the Marañón-Huallaga Landscape, Northern Peru with Notes on Conservation. *Primate Conservation* 27: 3-11
101. **Sinner B, Graf BM. 2008.** Ketamine. En: Schüttler J, Schwilden H, eds. *Modern Anesthetics: Handbook of Experimental Pharmacology* 182: 313-333
102. **Spolti P, Moraes AN, Tamanho RB, Gehrcke MI, Souza JC, Oleskovicz N. 2013.** Efeitos da associação de tiletamina/zolazepam ou cetamina S(+)/midazolam/tramadol para contenção química em bugios-ruivos (*Allouatta guariba clamitans*). *Pesq. Vet. Bras.* 33 (Supl. 2): 236-240
103. **Sumano HS, Ocampo L. 2006.** Farmacología veterinaria. 3^a ed. México: McGraw-Hill. 1084 p.
104. **Sun FJ, Wright DE, Pinson DM. 2003.** Comparison of ketamina versus combination of Ketamine and Medetomidine in injectable anesthetic protocols: Chemical immobilization in Macaques and tissue reaction in rats. *J American Association Laboratory Animal Science* 42 (4): 32-37
105. **Tranquili WJ, Thurmon JC, Grimm KA. 2007.** Veterinary anesthesia and analgesia. 4^a ed. Iowa: Blackwell Publishing. 1096 p.
106. **Thornton SM. 2012.** Primates. En: Meredith A, Redrobe S. *Manual de animais exóticos*. 4^a ed. Espanha: Lexus. p 181-197

107. **Unwi S, Ancrenaz M, Mahe S, Boardman W. 2014.** African Primate Handling and Anaesthesia. [Internet], [21 agosto 2014]. Disponible en: http://wildpro.twycrosszoo.org/000ADOBES/Bonobos/D425_PASA_PrimateVetManualSecondEd/3.13_African_Primate_Handling_and_Anaesthesia.pdf
108. **Veilleux-Lemieux D, Castel A, Carrier D, Beaudry F, Vachon P. 2013.** Pharmacokinetics of Ketamine and Xylazine in young and old Sprague–Dawley Rats. J American Association for Laboratory Animal Science. 52 (5): 567–570
109. **Vinueza P. 2012.** Comparación clínica de dos métodos de contención química en una población de monos capuchinos (*Cebus apella* y *Cebus albifrons*) mantenidos en cautiverio. Tesis de Médico Veterinario y Zootecnista. Quito: Universidad Central del Ecuador. 104 p.
110. **Vogel I, De Thoisy B, Fournier-Chambrillon C, Fournier P, Vié Jc. 2001.** Medetomidine-ketamine immobilization in wild Golden-Handed Tamarins *Saguinus midas* (Primates: Callitrichidae) and its reversal by atipamezole. Zoocriaderos 3 (1): 1-5
111. **Wang X, Ding X, Tong Y, Zong J, Zhao X, Ren H, Li Q. 2014.** Ketamine does not increase intracranial pressure compared with opioids: meta-analysis of randomized controlled trials. J Anesth
112. **Welsh L. 2009.** Anesthesia for Veterinary Nurses. 2^a ed. Oxford: Willey-Blackwell. 400 p.
113. **West G, Heard D, Caulkett N. 2007.** Zoo Animal & Wildlife. 1^a ed. Iowa: Blackwell Publishing. 718 p.
114. **Wolfe-Coote S. 2005.** The handbook of experimental animals: The laboratory primates. 1^a. Oxford: Elsevier Inc. 607 p
115. **Zanettini C, France CP, Gerak LR. 2014.** Quantitative pharmacological analyses of the interaction between flumazenil and midazolam in monkeys discriminating midazolam: Determination of the functional half life of flumazenil. European Journal of Pharmacology. 723: 405-409
116. **Zou X, Patterson TA, Divine RL, Sadovova N, Zhang X, Hanig JP, Paule MG, Slikker W, Wang C. 2009.** Prolonged exposure to ketamine increases neurodegeneration in the developing monkey brain. Int. J. Devl Neuroscience 27 (7): 727–731